Aus der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln
1 Berlin 57, Rudower Straße 56
Direktor: Professor Dr. med. Friedrich Trautmann

STUDIE ÜBER PANMYELOPATHIEN

mit besonderer Berücksichtigung der Lymphozytenfrage und
Darstellung der Blut-Lymphozytenzahlen bei
19 Fällen von primärer Panmyelopathie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer v. Waechter
aus Stuttgart

1966

Aus der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln
1 Berlin 57, Rudower Straße 56

Direktor: Professor Dr. med. Friedrich T r a u t m a n n

STUDIE ÜBER PANMYELOPATHIEN

mit besonderer Berücksichtigung der Lymphozytenfrage und
Darstellung der Blut-Lymphozytenzahlen bei
19 Fällen von primärer Panmyelopathie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer v. Waechter
aus Stuttgart

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt
Referent: Professor Dr. med. Friedrich Trautmann
Korreferent: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 5. Dezember 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Teil I : Über die Panmyelopathie (PM)	3 - 14
1. Historisches	3
2. Häufigkeit der Erkrankungen	3
3. Mögliche Ursachen für die Zunahme der PM	4
4. Zur Frage der Nomenklatur	4
5. Kritik an einigen Bezeichnungen für die PM	5
6. Definition	6
7. Einteilung, Ätiologie und Pathogenese	7
8. Diagnose und Differentialdiagnose	13
Teil II : Über die Lymphozyten	14 - 23
1. Das Verhalten der Lymphozyten bei der PM	14
2. Allgemeines zur Lymphozytenfrage	15
3. Zahlenwerte	16
4. Natürliche Schwankungen der Lymphozytenzahl	17
5. Bildungsorte der Lymphozyten	17
6. Die Regulation des Lymphozytenspiegels	17
7. Lymphozytose und Lymphopenie	18
8. Lymphozytenformen	19
9. Funktion und Eigenschaften der Lymphozyten	21
10. Zur Frage der Umwandlung von Lymphozyten in andere Zellen	23
Teil III: Eigene Untersuchungen	24 - 60
A. Primäre und sekundäre Formen der PM	24 - 29
1. Einleitung	24
2. Zur Auswahl der Patienten	24
3. Zusammenstellung des Materials	25
4. Einteilung der sekundären PM	26
5. Geschlechtsverteilung	28
6. Altersverteilung	29
B. Die primäre Form der Panmyelopathie	30 - 60
1. Krankheitsdauer	30
2. Symptomatik	32
3. Knochenmarksbefunde	35
4. Besprechung der Blutbilder	38
5. Diskussion	40
6. Anhang: Beschreibung eines Falles	42
7. Graphische Darstellungen der Blutbilder	45
Zusammenfassung	61
Literaturverzeichnis	62 - 67

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0005

Teil I

ÜBER DIE PANMYELOPATHIE

1. Historisches

Paul EHRLICH (10) beschrieb im Jahre 1888 als erster das Krankheitsbild der Panmyelopathie. Eine weitere Veröffentlichung stammt von FRANK (14) aus dem Jahre 1915, der der Krankheit den Namen Aleukia haemorrhagica gab. HUBER (26) konnte 1939 als erster nachweisen, daß bei einigen Panmyelopathien ein erblicher Faktor vorhanden ist. Im Jahre 1953 erschien eine grundlegende Arbeit über die Panmyelopathie von BUTZENGEIGER (7), er stellte die ganze bis dahin erschienene Literatur über die Panmyelopathie zusammen. 1958 schreiben verschiedene Autoren in der hämatologischen Fachzeitschrift Frankreichs "LE SANG" (38) über die essentielle Panmyelopathie. In Amerika erschien im selben Jahr ein Bericht über 50 Fälle von "Aplastic Anemia" von MOHLER und LEAVELL (43); die amerikanischen Autoren jedoch bezeichnen alle therapieresistenten Fälle von reiner Anämie oder Granulozytopenie auch als aplastische Anämie, sodaß in dem erwähnten Bericht nur 37 der 50 Fälle echte Panmyelopathien mit Verminderung der Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten sind. Von SCHULTEN (56) stammt das Kapitel über die Knochenmarksinsuffizienz im "Handbuch der gesamten Hämatologie" aus dem Jahre 1963, und HANSEN (19) gibt im selben Jahre einen ausführlichen Bericht über die Panmyelopathie im Kindesalter.

2. Häufigkeit der Erkrankungen

Die Panmyelopathie scheint in den letzten Jahren immer häufiger aufzutreten. SCHULTEN (56) nimmt an, daß dieses Krankheitsbild heute nach den Leukosen wohl die häufigste Blutkrankheit ist. Während er in seiner Klinik noch im Jahre 1956 nur 7 Patienten mit einer Panmyelopathie zählte, waren es im Jahre 1957 schon 18 Patienten und 1958 sogar 25. Ähnliche Beobachtungen machte man in allen sogenannten Kulturländern (7).

3. Mögliche Ursachen für die Zunahme der Panmyelopathie

Die meisten Autoren glauben, daß die Krankheit heutzutage deswegen zunimmt, weil immer mehr Medikamente aller Art ge- und mißbraucht werden. Dafür spricht auch die Tatsache, daß man bei vielen Menschen, die jahrelang Schmerz-, Asthma- oder Schlafmittel nehmen, oft eine leichte Verminderung aller Blutzellen feststellt, aus der sich möglicherweise eine Panmyelopathie entwickeln kann (56). Auch die Anwendung von Röntgen- und Radiumstrahlen, nicht nur in der Medizin, sondern auch in der Industrie, muß man als mögliche Ursache berücksichtigen. Bekanntlich fiel Madame Curie der radioaktiven Strahlung zum Opfer. Seit dem Abwurf der Atombomben durch die Amerikaner auf Hiroshima und Nagasaki ist diese Form der Strahleneinwirkung als Ursache der Panmyelopathie bewiesen. Nach der atomaren Verwüstung am 6. und 9. August 1945 kam es neben all den anderen verheerenden Krankheiten auch zu Panmyelopathien. Sie traten kurz nach der Strahleneinwirkung auf, aber auch noch 7 Jahre danach und endeten alle mit dem Tode (35, 37). SCHULTEN (57) bezeichnet diesen Bombenabwurf als eine "Form der Strahleneinwirkung, die ein Massenexperiment in dieser Richtung darstellt" (57).

4. Zur Frage der Nomenklatur

Es ist erstaunlich, daß man für dieses von Paul EHRLICH (10) im Jahre 1888 zum ersten Mal beschriebene und heute angeblich so wichtige Krankheitsbild noch keine einheitliche Bezeichnung gefunden hat. Liest man in hämatologischen oder Lehrbüchern der Inneren Medizin nach, so muß man die Phantasie der einzelnen Autoren beim Erfinden neuer Namen bewundern. Jedoch verwirren die vielen Namen nur, denn meist werden sie abwechselnd und ohne genaue Definition gebraucht. So wird aus der Panmyelopathie im Lehrbuch der Inneren Medizin von L. HEILMEYER (20) plötzlich ein Panmyelophthise, dann eine aplastische Anämie, bei Benzolintoxikation kommt es zur tödlichen Aplasie des Knochenmarks und auf Seite 1213 führt dasselbe Benzol zu einer fortschreitenden Panzytopenie.

SCHULTEN (57) definiert zwar im Lehrbuch der Inneren Medizin von DENNIG einige Begriffe genauer, er entschließt sich für den Namen Panmyelopathie, gebraucht jedoch weiterhin die Bezeichnungen Panmyelopathie und aplastische Anämie abwechselnd, um schließlich sogar von einem angedeuteten aplastischen Syndrom zu berichten. Nicht einmal in dem neuesten HANDBUCH DER GESAMTEN HÄMATOLOGIE (21) konnte man sich auf einen einheitlichen Namen einigen. So werden neben den oben angeführten noch folgende Bezeichnungen für dieses Krankheitsbild angewandt: Panmyelose (ROHR), Hämorrhagische Aleukie (FRANK), aregeneratorische Anämie, Amyelie oder Amyelhämie, Myeloische- oder Knochenmarksinsuffizienz, Hämophthise und Hämozytophthise, die beiden letzteren oft noch mit der Vorsilbe Pan, daneben erscheinen die Namen Panhämozytopenie und Panmyelotoxikose, die das Durcheinander vervollständigen.

5. Kritik an einigen Bezeichnungen für die Panmyelopathie

a) Aplastische Anämie (EHRLICH 1888) (10)
Dieser in der anglo-amerikanischen Literatur und in dem neuen Hämatologie-Buch von LAWKOWICZ (36) wieder angewandte Begriff ist deswegen irreführend, weil man unter einer Anämie eine isolierte Verminderung der Erythrozyten versteht. Mit der Bezeichnung ist also nur ein Teilsymptom der hier zu besprechenden Krankheit benannt. Aus demselben Grunde ist der Ausdruck aregeneratorische Anämie (HIRSCHFELD) nicht angebracht.

b) Bei dem Wort Panmyelophthise (PAPPENHEIM, 1908) (46) denkt man allzu leicht an einen Schwund des Knochenmarks. Bei der Panmyelopathie jedoch findet man nicht immer ein zellarmes oder leeres Knochenmark. Eine Knochenmarkaplasie ist also keineswegs mit der Panmyelopathie identisch (22).

c) Myeloische- oder Knochenmarksinsuffizienz
Das Knochenmark kann sowohl bei verminderter Blutbildung als auch bei gesteigertem Blutverbrauch insuffizient sein. Im letzteren Fall wäre mit dem Wort Knochenmarksinsuffizienz ein Zustand bezeichnet, der mit der Panmyelopathie nichts zu tun hat. Der Ausdruck ist also mehrdeutig und ungenau.

d) Aleukia haemorrhagica (FRANK, 1915) (14)
Haemorrhagien auf Grund einer starken Thrombozytenverminderung können zwar bei der Panmyelopathie vorkommen, der Name hämorrhagische Aleukie bezeichnet aber auch nur ein Teilsymptom, das keineswegs immer aufzutreten braucht.

e) Der in der französischen Literatur und neuerdings auch bei uns häufig gebrauchte Begriff Panzytopenie oder Panhämozytopenie (38) ist meist nicht gerechtfertigt, da man darunter nur eine Verminderung der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten versteht; von einer P a n - zytopenie jedoch kann nur die Rede sein, wenn auch die Lymphozyten im peripheren Blut absolut vermindert sind.

Angesichts dieser Schwierigkeiten in der Namensgebung wird es ratsam sein, den - von einigen Autoren Otto NAEGELI zugeschriebenen - Terminus Panmyelopathie für das Krankheitsbild, das in ver vorliegenden Dissertation untersucht werden soll, beizubehalten, obwohl er etwas farblos ist. An ihm festzuhalten erscheint umso mehr berechtigt, als hier keineswegs eine ätiologisch und pathogenetisch einheitliche Erkrankung vorliegt, sondern vielmehr ein Syndrom, dessen Entstehung sehr unterschiedlich und dessen Ursache oft nicht auffindbar ist.

6. Definition

Wörtlich genommen besagt der Ausdruck Panmyelopathie nur, daß es sich um eine Erkrankung des gesamten Knochenmarks handelt. Aber auch bei einem Morbus Biermer oder einer Leukose ist das ganze Knochenmark erkrankt. Somit ist es notwendig, diese Krankheitsbilder von der Panmyelopathie abzugrenzen, d. h. das Charakteristische der hier zu besprechenden Krankheit herauszustellen.

a) Bei der Panmyelopathie handelt es sich um eine Funktionsstörung des blutbildenden Knochenmarkgewebes, das auf Grund einer mangelhaften Zellbildung oder Zellreifung nicht in der Lage ist, genügend funktionstüchtige Blutzellen zu liefern.

b) Alle drei im Knochenmark vorhandenen Zellsysteme sind betroffen; im peripheren Blut sind somit die Erythrozyten, die Thrombozyten und Granulozyten vermindert. Unreife myeloische Formen treten im strömenden Blut gewöhnlich nicht auf.

c) Diese Funktionsstörung besteht, obwohl alle zur Blutbildung nötigen Stoffe (Eisen, Vit. B_{12}, Folsäure, evtl. Hormone) dem Knochenmark in ausreichender Menge zur Verfügung stehen. Eine Substitutionstherapie mit antianämischen Mitteln ist somit erfolglos.

d) Es besteht keine oder nur eine wenig gesteigerte Hämolyse.

e) Leber und Milz sind nicht vergrößert.

f) Der Knochenmarksbefund ist uncharakteristisch (19, 43), man kann aus der Morphologie des Knochenmarks seine Funktion nicht beurteilen. Manchmal findet sich ein zellarmes oder leeres Knochenmark, manchmal ein in seiner Zellzusammensetzung normales oder gar ein hyperplastisches Knochenmark mit unreifen myeloischen oder erythroblastischen Vorstufen. Oft kommt es bei einem leeren Knochenmark, vor allem wenn die Erythropoese vermindert ist, zu einer reaktiven Vermehrung der Retikulumzellen. Tumorzellen findet man jedoch nie.

Die Panmyelopathie ist also keineswegs eine Krankheit an sich, sondern nur der Name für einen Symptomenkomplex, der sich aus einer Anämie, Thrombopenie und Granulozytopenie zusammensetzt. Diese Trias ist der Ausdruck einer schweren Knochenmarksschädigung, die zu einer Funktionsstörung führt und hinter der sich die verschiedensten Ursachen verbergen können.

7. Einteilung, Ätiologie und Pathogenese der Panmyelopathie

Alle Versuche, ein Krankheitsbild nach seiner Erscheinung, Ätiologie oder Pathogenese einzuteilen, sind gefährlich. Allzu leicht verleitet jedes System dazu, das Geschehen der Krankheit als Zustand zu fixieren, Möglichkeiten einzuschränken, Übergänge zuzudecken. Berücksichtigt man das, so mag die folgende Einteilung nur dazu nützen, sich zunächst zurechtzufinden.

A. Einteilung

I Panmyelopathien ohne bekannte Noxe

a) Primär

b) Angeboren (Fanconi-Syndrom)

II Panmyelopathien auf Grund bekannter Noxen

Diese gleichen der primären Form in allen hämatologischen Symptomen.

a) Allergische Form der Panmyelopathie

b) Panmyelopathie als Autoaggressionskrankheit

c) Chemisch-toxisch entstandene Panmyelopathien:

1. nach gewerblichen Intoxikationen

2. medikamentös entstandene Panmyelopathien

d) Allergisch-toxische Mischformen ("conditioned toxicity")

e) Panmyelopathien nach Einwirkung radioaktiver Strahlen

III Symptomatische Panmyelopathien

als Folge einer Grundkrankheit. Für all diese Formen ist eine Splenomegalie charakteristisch. Sie kommen bei folgenden Erkrankungen vor:

a) Osteomyelosklerose, Osteomyeloretikulose (ROHR) (52)

b) Tumormetastasen oder Knochenkarzinosen: Myelom, Retikulosen (z. B. M. Hodgkin, M. Gaucher)

c) Infektiös-toxische Panmyelopathien: Bei Lues, Typhus, Miliartuberkulose, Sepsis, M. Bang, chron. Polyarthritis, chron. Osteomyelitis, Malaria.

d) Akute und chronische Leukosen und Erythroblastosen

e) Splenomegalie: Jede Milzvergrößerung, gleich welcher Ätiologie, kann zur sogenannten splenogenen Markhemmung führen (7).

B. Besprechung und Pathogenese der einzelnen Formen

ad I a) Die primäre Form der Panmyelopathie

Findet man bei einer Panmyelopathie weder eine mögliche Noxe, noch eine der unter Punkt III aufgeführten Grundkrankheiten, so kennzeichnet man diese Form mit dem Vorwort essentiell, idiopathisch, kryptogen, genuin oder primär. Nach SCHULTEN (56) und anderen Autoren (19, 43) sollen über die Hälfte aller Panmyelopathien zu der primären Form gehören. HUBER (26) untersuchte die Verwandten von Panmyelopathie-Patienten und fand in den Familien gehäuft eine Verminderung der Granulozyten. Nach diesen Untersuchungen muß man eine konstitutionelle Knochenmarksschwäche annehmen, die bei der primären Panmyelopathie zunächst latent besteht. Zum Ausbruch der Krankheit sind dann sogenannte Manifestationsfaktoren notwendig. Als solche gelten: Senium (55) Schwangerschaft (9), chron. Darmerkrankungen und Nephritiden, bei denen ständig phenolartige Stoffe resorbiert bzw. diese nicht ausgeschieden werden.(7) Nach akuten Infektionen und der Einnahme von kleinsten, normalerweise nicht toxisch wirkenden Dosen von knochenmarksschädigenden Stoffen kann eine latant vorhandene Knochenmarksschwäche ebenfalls manifest werden.

ad I b) Angeborene Panmyelopathie (Fanconi-Syndrom)

Unter Fanconi-Synsrom versteht man eine angeborene Anämie oder auch Panmyelopathie mit Leber- und Milzvergrößerung und Mißbildungen (Mikrocephalus, Hodenaplasie, Fehlen eines Daumens, Fehlen einer Niere, Mißbildungen des äußeren und inneren Ohres). FANCONI (12) beschrieb diese Krankheit 1927 als erster, sie ist sehr selten, besitzt inzwischen mindestens 5 verschiedene Namen, was sie eigentlich darstellt, ist unklar. ROHR (50) berichtet sogar über ein angebliches Fanconi-Syndrom bei 2 Brüdern, das erst im Alter von 24 bzw. 26 Jahren zu den ersten Symptomen führte.

ad II Panmyelopathien aufgrund bekannter Noxen

Theoretisch muß man die allergischen von den toxischen Formen unterscheiden, da die Entstehungsweise der beiden grundsätzlich verschieden ist.

a) Bei den allergischen Formen reagiert die als Antigen (Ag) wirksame Substanz mit einem körpereigenen Antikörper (Ak). Bei dieser Antigen-Antikörper-Reaktion (AAR) wird ein Agglutinin freigesetzt, das zunächst nur gegen die Zellen des peripheren Blutes gerichtet ist (20); läuft diese Reaktion jedoch in schweren Fällen weiter ab, so werden auch die Bildungszellen im Knochenmark geschädigt (53). Bei der Panmyelopathie nimmt man an, daß 3 verschiedene Agglutinine frei werden, jedes dieser 3 wirkt nur auf eine der im Knochenmark gebildeten Zellreihen. Das Wesen dieser Reaktion ist nach wie vor unbekannt, sie tritt zum Glück nur bei wenigen Menschen, die für allergische Reaktionen disponiert sind, auf und ist in Bezug auf das Antigen streng spezifisch. Im Gegensatz zu den toxisch entstandenen Panmyelopathien führen die allergischen Formen in kurzer Zeit zu einer starken Verminderung aller drei im Knochenmark gebildeten Zellreihen.

b) Für die aufgrund von Autoantikörpern entstandenen Formen der Panmyelopathie (42) gelten ähnliche Reaktionsweisen. Hier jedoch wirkt nicht eine von außen zugeführte Substanz als Antigen, sondern körpereigene Zellen, die durch irgendeine Noxe in ihrer Struktur verändert wurden, bekommen antigene Eigenschaften und lösen die Bildung von Antiköpern aus. MOESCHLIN (42) beobachtete diese Form der Panmyelopathie während einer Viruspneumonie. Er konnte außerdem nachweisen, daß auch bei der Mononucleose und nach Medikation von Sulfonen und Apresolin Autoantikörper auftreten.

Die hier beschriebenen Reaktionsweisen sind für die Entstehung der Granulozytopenie (Agranulozytose) bewiesen (41, 53). Viele Autoren sind der Ansicht, daß es sich bei der Granulozytopenie und der allergischen Form der Panmyelopathie nur um quantitative Unterschiede handelt, d. h. eine Granulozytopenie nur der erste Schritt der Panmyelopathie sei, diese ineinander übergehen können und bei beiden Krankheiten derselbe Entstehungsmechanismus vorliege. Für diese Ansicht spricht die Tatsache, daß Medikamente, die häufig eine Granulozytopenie hervorrufen auch eine Panmyelopathie auslösen können. SCHULTEN (56) jedoch nimmt an, daß beiden Krankheiten ein verschiedener Entstehungsmechanismus zugrunde liege, da die Granulozytopenie hauptsächlich Frauen befällt, die Panmyelopathie aber gleichmäßig auf beide Geschlechter verteilt sein soll.

c) Die toxischen und diejenigen Panmyelopathien, die nach Einwirkung jonisierender Strahlen auftreten, sind im Gegensatz zu den allergischen Formen auf eine direkte Markschädigung zurückzuführen. Sie treten abhängig von der Dosis der Noxe mehr oder weniger stark bei allen Menschen auf, sind gesetzmäßig und vorauszusehen. Sie beginnen meist schleichend, oft erst lange Zeit nach dem Einwirken der entsprechenden Noxe.

Obwohl man theoretisch die toxischen von den allergischen Formen hinsichtlich ihrer Entstehungsweise unterscheiden muß, ist das in der Praxis oft nicht möglich. Es gibt zwar Stoffe, die rein toxisch wirken (z. B. alle Zytostatika), andere wieder rufen vorwiegend allergische Reaktionen hervor (z. B. alle Pyrazolonderivate), daneben aber gibt es viele Substanzen, die gewöhnlich zwar toxisch, manchmal jedoch auch allergisch wirken. Bei solchen Mischformen sprechen amerikanische Autoren von einer "conditioned toxicity" (z. B. bei Salvarsan, Sulfonamiden und Persedon) (52). Es ist nicht möglich die verschiedenen Medikamente in rein toxisch wirkende und solche, die allergische Reaktionen hervorrufen, aufzuteilen.

C. Die wichtigsten bekannten Noxen

a) Toxisch und allergisch wirkende Medikamente:

Alle Zytostatika
Chloramphenicol
Erythromycin
Arsen (Salvarsan)
Wismut
Gold
Sulfonamide
Thiouracilverbindungen
Pyridinderivate (Persedon)
Hydantoinderivate
Chlorpromazin (Megaphen)
Phenobarbital (Luminal)
Pyrazolonderivate (z. B. Pyramidon, Irgapyrin)
Salicylsäurederivate z. B. Aspirin)
Anilinderivate (z. B. Phenacetin)
Chlorothiazide (z. B. Esidrex)
Tuberkulostatika
und andere

b) Gewerbliche Gifte:

Benzol und dessen Homologe Xylol und Toluol, Dinitrophenol, Trichloräthylen, Tetrachlorkohlenstoff, verschiedene Insektizide (Chlorphenothan, Chlordan, Pyrethrin).

Bei Benzolvergiftungen werden zwischen der Einwirkung des Giftes und dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome Intervalle bis zu 10, manchmal sogar 15 Jahren beschrieben (7, 56).

c) Jonisierende Strahlen:

Röntgenstrahlen
Radium
Thorium X
Atombombenstrahlung
Radioaktive Isotope (Au^{198}, P^{32}, Co^{60})
Thorotrast (23)

Das hämatopoetische Gewebe wird bei der Einwirkung jonisierender Strahlen von allen Geweben des Organismus zuerst geschädigt. Am empfindlichsten reagieren die Lymphozyten, dann folgen die Granulozyten und Erythrozyten. Unreife Zellen, besonders die Myeloblasten, sind wenig strahlensensibel (63).

8. Diagnose und Differentialdiagnose der Panmyelopathie

Die Diagnose "Panmyelopathie" darf nur gestellt werden, wenn die auf S. 7 angegebenen Kriterien erfüllt sind. Auf eine symptomatische Panmyelopathie weist die vorhandene Milzvergrößerung hin. Nach einer der auf S. 8 aufgezählten Grundkrankheiten muß bei einer Splenomegalie immer zuerst geforscht werden. Um eine sekundäre Panmyelopathie aufzudecken, ist es notwendig, die Patienten genau zu befragen, ob sie früher einmal mit einer der auf S. 12 zusammengestellten Noxen in Berührung gekommen sind. Nur durch intensives und wiederholtes Befragen des Kranken kann eine der sekundären Formen festgestellt werden. Schwieriger ist die Diagnose der sogenannten primären Panmyelopathie, da sie nur per exclusionem gestellt werden kann.

Ein M. Biermer, der die Symptome einer Panmyelopathie zeigen kann, wird meist durch den Erfolg einer antianämischen Therapie, den Retikulozytenanstieg, durch den Nachweis von Myeloblasten und Myelozyten oder den Schilling-Test aufgedeckt. Sehr schwer jedoch ist es, die aleukämischen Formen einer myeloischen oder lymphatischen Leukose von einer Panmyelopathie klinisch zu unterscheiden. Wenn noch keine Milz-, Leber- oder Lymphknotenvergrößerung besteht, z. B. bei den akuten Formen der aleukämischen Leukosen, dann ist es unmöglich beide Krankheiten auseinanderzuhalten. Denn sowohl die aleukämischen Leukosen als auch die primäre Panmyelopathie zeigen dasselbe periphere Blutbild, auch der Sternalmarkbefund ist bekanntlich bei der Panmyelopathie uncharakteristisch (19, 43). Nur die weitere Entwicklung einer Leukose zur leukämischen Form oder die Sektion läßt dann die Diagnose zu.

Es wird noch diskutiert, ob es sich bei den Leukosen und der Panmyelopathie um zwei getrennte Erkrankungen mit denselben Symptomen handelt, oder ob die Panmyelopathie nur ein frühes Stadium der Leukose ist. ADAMS (1) und HOFF (25) glauben, daß es sich nur um verschiedene Phasen derselben Erkrankung handelt ("Phasenwandel der Krankheit" nach HOFF).

Auf alle Fälle scheinen Leukosen und Panmyelopathie nahe verwandte Krankheiten zu sein. Dafür spricht die Tatsache, daß z. B. Benzolvergiftungen (43), Atombomben- und Röntgenstrahlung bei manchen Menschen eine Leukose, bei anderen dagegen eine Panmyelopathie hervorrufen könne. Ferner gibt es Familien, in denen bei einigen Angehörigen eine Panmyelopathie, bei andern eine Leukose auftrat (8). Ebenso wurden nach der Medikation von Salvarsan, Goldsalzen und Sulfonamiden sowohl Panmyelopathien, als auch Leukosen beobachtet (25).

Teil II
ÜBER DIE LYMPHOZYTEN

1. Das Verhalten der Lymphozyten bei der Panmyelopathie

Auf die Frage, wie sich die Lymphozyten, die ja außerhalb des Knochenmarks gebildet werden, bei der Panmyelopathie verhalten, finden sich in der angegebenen Literatur meist keine, oft nur vage oder sich widersprechende Antworten. In neueren Lehrbüchern der Inneren Medizin verschwinden die Lymphozyten in dem Ausdruck Leukopenie, HEILMEYER und BEGEMANN (20) betonen die relative Lymphozytose, eine Bezeichnung, mit der nichts über die Menge der Lymphozyten ausgesagt ist (siehe S. 18) und SCHULTEN (57) verweist auf die Agranulozytose, bei der "auch die Lymphozyten mit in die Katastrophe hineingezogen werden können". Nach KLIMA (31) jedoch kommt es bei der Agranulozytose zu einer Vermehrung der Lymphozyten. Schlägt man nach diesen wenig ergiebigen Auskünften in Spezialwerken und hämatologischen Zeitschriften nach, so zeigt sich folgendes: In dem neuen 5-bändigen "HANDBUCH DER GESAMTEN HÄMATOLOGIE" (21) wird nur gesagt, daß in schweren Fällen von Panmyelopathie auch die Lymphozyten und Monozyten mit vermindert sind. ROHR (51) dagegen betont das gegensätzliche Verhalten von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten und weist darauf hin, daß es bei gewissen Panmyelopathien zu einer Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates komme. BUTZENGEIGER (7) schreibt,

"die Lymphozyten sind fast immer relativ vermehrt, selten absolut" und HANSEN (19) behauptet, daß in der Regel eine relative, gelegentlich auch eine absolute Lymphozytose bei der Panmyelopathie bestehe und nur in wenigen Fällen auch die Lymphozyten vermindert seien. In seinem bekannten "LEHRBUCH DER KLINISCHEN HÄMATOLOGIE" (Ausgabe vom Jahre 1939) schreibt H. SCHULTEN, daß sich bei der Panmyelopathie "oft eine Vermehrung der relativen Zahl der Lymphozyten" zeige. Er fährt fort: "Ihre absoluten Werte liegen aber gewöhnlich erheblich unterhalb des Normalen. Manche Autoren fassen die Fälle, bei denen auch die Lymphozyten stark vermindert sind, gesondert unter der Bezeichnung Azythämie - Schwund aller Blutzellen - zusammen".

Angesichts solcher Widersprüche in der einschlägigen Literatur erschien es als lohnende Aufgabe, bei einer Durchsicht von Krankengeschichten, welche Fälle von Panmyelopathie betreffen, der Frage des Verhaltens der Lymphozyten bei derartigen Krankheitsvorkommnissen besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Den Ergebnissen der diesbezüglichen Studie, die den Hauptteil der vorliegenden Dissertation darstellt, soll ein Referat über die neueren Ansichten zur Lymphozytenfrage vorausgeschickt werden.

2. Allgemeines zur Lymphozytenfrage

Man nennt die Lymphozyten die "bête noire" - das schwarze Schaf - der Hämatologie. EHRLICH (1909), PAPPENHEIM (1911) und SCHRIDDE (1913) sprachen noch von den Lymphozyten als unbeweglichen und wenig interessanten Blutzellen. Erst nach den Versuchen von LANDSTEINER und CHASE (34) im Jahre 1942 begannen sich immer mehr Hämatologen für diese kleinste aller weißen Blutzellen zu interessieren. KLIMA, BEGEMANN, BRAUNSTEINER, GROSS, GRUNDMANN, OSGOOD, YOFFEY und COURTICE, um nur einige zu nennen, befassen sich heutzutage intensiv mit den Lymphozyten. Trotz der Bemühungen dieser Forscher gibt es kaum eine Zellart, über die man weniger weiß. Immer wieder tauchen neue Fragen auf; einige konnte man zwar beantworten,

die meisten jedoch blieben unbeantwortet. So ist es verständlich, daß Forschungen, Diskussionen, Kontroversen, Hypothesen und Veröffentlichungen über die Lymphozyten ständig zunehmen. Aus den Lymphozyten wurde ein "Lymphozytenproblem" (6). Außerdem scheinen sie ein geeignetes Objekt zu sein, um alte Streitigkeiten über die Entstehung der Blutzellen neu zu beleben, die zwischen den sogenannten Unitariern, den Dualisten und den Anhängern einer trialistischen Lehre seit langem bestehen.

3. Zahlenwerte

a) Nach OSGOOD (44) finden sich beim Erwachsenen nur 3 g der Lymphozyten im peripheren Blut. Der größte Teil, nämlich 1470 g, verteilt sich auf die extravasalen Räume. Von diesen 1470 g sollen 70 g im Knochenmark, 100 g im lymphatischen Gewebe und 1300 g im übrigen Organismus, hauptsächlich im Bindegewebe, verteilt sein. Diese Werte, vor allem der letzte, wurden oft angezweifelt, lassen sich jedoch schlecht nachprüfen.

b) Beim Sternalpunktat entfallen nach ROHR (52) 4,9 - 18 % der weißen Blutzellen auf die Lymphozyten.

c) Bei der Milzpunktion sind normalerweise 60 - 90 % der weißen Blutzellen Lymphozyten (52).

d) BEGEMANN und HARWERTH (3) geben folgende Lymphozytenzahlen für das periphere Blut an:

	absolut:	% der Gesamtleukozyten:
Säuglinge	1.500 - 10.000/cmm	20 - 70 %
Kinder	2.000 - 6.000/cmm	25 - 50 %
Erwachsene	1.000 - 3.600/cmm	20 - 40 %

Davon abweichend sind die Werte KUHNKE (33), der für den Erwachsenen Lymphozytenzahlen von 750 - 3.800/cmm angibt, was bei einer normalen Gesamtleukozytenzahl von 3.500 - 8.400/cmm (33) einem relativen Lymphozytenwert von 21,5 - 45,5 % entsprechen würde.

4. Natürliche Schwankungen der Lymphozytenzahl

Die Lymphozyten besitzen eine große, physiologisch vorkommende Schwankungsbreite. Ihre Werte im peripheren Blut sind je nach Rasse, Klima, Lebensgewohnheiten und Ernährungszustand verschieden (16) und man darf kleinere Abweichungen von der Norm nur bei Kenntnis der Vorwerte berücksichtigen. In den letzten Jahren scheinen auch die Lymphozytenzahlen zumindest in Deutschland zugenommen zu haben (2, 33, 54).
WACHHOLDER und KUHNKE (65) machten Blutuntersuchungen bei einer großen Zahl von Studenten ohne, kurz vor und im Examen, sie stellten dabei regelmäßig große Lymphozytenschwankungen bei allen Untersuchten fest.

5. Bildungsorte der Lymphozyten

Die Lymphozyten des Blutes stammen nach GROSS (16) fast ganz aus den lymphatischen Organen, und zwar vorwiegend aus den Lymphknoten. Ob die Lymphozyten der Milz, des Thymus oder der kleinen lymphatischen Zellhaufen, die alle keine efferenten Lymphbahnen besitzen, direkt ins Blut übergehen können, ist noch zweifelhaft.
Im Parenchym des Knochenmarks sieht man häufig kleine Lymphknötchen (52); bei ganz gesunden Menschen konnten sie jedoch noch nicht sicher nachgewiesen werden. Normalerweise entwickeln sich die Lymphozyten in der Pulpa des Lymphknotens, erst bei stärkerer Beanspruchung produzieren auch die Keimzentren Lymphozyten (52).

6. Die Regulation des Lymphozytenspiegels

Während der normale Funktionsreiz für das myeloische System über den Sympathikus läuft, kommt es durch Reizung des Parasympathikus zu einer Lymphozytenvermehrung. KOMIYA (32) konnte das nachweisen. Somit ist es verständlich, daß sich neutrophile Granulozyten und Lymphozyten im peripheren Blut gegensätzlich verhalten (51). Dabei bestimmt das Hypophysen-NNR-System das Verhältnis von Lymphozyten zu Neutrophilen.

Außerdem wirken Schilddrüsenhormone anregend, Östrogene und Testosteron, sowie Pyridoxin und Folsäureantagonisten hemmend auf die Lymphopoese (32). Die Lymphozytose beim Ausfall der Glucocorticoide beruht angeblich auf einem verlangsamten Lymphozytenuntergang (64).

7. Lymphozytose und Lymphopenie

Der häufig gebrauchte Ausdruck "relative Lymphozytose" bei einer Leukopenie oder "relative Lymphopenie" bei einer Leukozytose hat mit einer Änderung der Lymphozytenzahl nichts zu tun. Die Bezeichnung ist nichtssagend und irreführend und deshalb besser nicht anzuwenden.

Eine absolute Lymphozytose (mit Eosinophilie) findet man in der Ausheilungsphase vieler akuter Infektionskrankheiten (z. B. nach Typhus, bakterieller Pneumonie oder M. Bang). Sie zeigt ebenso wie die Vermehrung der Gamma-Globuline die ablaufende Immunreaktion an. Außerdem besteht bei folgenden Krankheiten eine Lymphozytose:

a) Lymphatische Leukämie

b) Lymphotrope Viruserkrankungen:
   Pfeiffer'sches Drüsenfieber
   Lymphocytosis infectiosa
   Viruspneumonie
   Hepatitis epidemica und Serumhepatitis
   Rubeolen

c) Viruserkrankungen, die oft mit einer Lymphozytose einhergehen:

Pertussis	Varizellen
Grippe (Virus B)	Herpes zoster
Parotitis epidemica	Poliomyelitis

d) Chronische und subakute Infektionskrankheite, bei denen die Lymphozyten oft vermehrt sind:

Lues	Malaria	Toxoplasmose
Tuberkulose	Tularämie	Listeriose
chron. Polyarthritis	Bruzellosen	Histoplasmose

e) Verschiedenes:
Bei allen allergischen Reaktionen können die Lymphozyten vermehrt sein. Außerdem gibt es eine konstitutionelle Lymphozytose bei Vagotonie, die mit einer Neutropenie einhergeht.

Eine Lymphopenie tritt vorübergehend bei allen primär zyklischen Infektionskrankheiten (nach HÖRING) im Generalisationsstadium und bei allen Arten von Streßsituationen auf (z. B. postoperativ, bei akuten Infektionen in der sogenannten Kampfphase und bei schweren psychischen Traumen (65). Außerdem findet man eine Verminderung der Lymphozyten bei:

M. Cushing
Myxödem (umstritten)
Pyridoxinmangel (60)
M. Hodgkin (in 80 % der Fälle)
Lymphknotentuberkulose
Lymphosarkom
Bronchialcarcinom
Polycythaemia vera
Urämie
Nach Cortison- und Zytostatika-Therapie.

Es gibt auch eine angeborene Lymphozytophthise mit Atrophie des lymphatischen Systems. Diese Krankheit wurde von GLANZMANN und RINIKER 1950 zum ersten Mal beschrieben (15), ist aber sehr selten.

8. Lymphozytenformen
ITELSON (27) unterscheidet große und kleine Lymphozyten. Die verschiedenen Hypothesen, die anhand der großen und kleinen Lymphozyten aufgestellt wurden, sind in der Arbeit von KARAUS (28) übersichtlich dargestellt. Aufgrund von Untersuchungen an mit radioaktiven Isotopen markierten Lymphozyten (11) kann man mit Sicherheit annehmen, daß die kleinen Lymphozyten aus den großen hervorgehen. Auch KLIMA (30) konnte die

außerordentliche morphologische Umbildungsfähigkeit der kleinen Lymphozyten bei toxischen und allergischen Reaktionen experimentell beweisen. Mehrere neuere Untersuchungsergebnisse deuten nun aber darauf hin, daß auch die kleinen Lymphozyten keine einheitliche Zellgattung darstellen, sondern diese sich mindestens in zwei verschiedene Gruppen aufteilen lassen, die man morphologisch und funktionell unterscheiden kann:

a) GRUNDMANN (18) unterscheidet morphologisch Follikellymphozyten (ca. 64 %) mit großem Nucleolus von den in den Sinus der Milz und Lymphknoten gebildeten Sinuslymphozyten (25 %) mit mehreren kleinen Nucleolen. Bei den restlichen 11 % war die Differenzierung nicht sicher zu treffen. Er konnte ferner nachweisen, daß beide Lymphozytensysteme getrennt, oft sogar gegensinnig, reagieren (17). Cortison führt zu einer Verminderung der Sinuslymphozyten, die Follikellymphozyten reagieren nicht auf Cortison. Nach DOCA-Gaben kommt es umgekehrt zu einer Verminderung der Follikellymphozyten, während die Sinuslymphozyten vermehrt gebildet werden.

b) Mehrere Forschergruppen (11, 13, 45) untersuchten Lymphozyten, die sie zuvor mit verschiedenen radioaktiven Isotopen markiert hatten. Dabei zeigte sich, daß 20 % der Zellen leicht zu markieren sind und nur eine Lebensdauer von 3 - 4 Tagen besitzen. Eine andere Zellgruppe von 80 % war sehr schwer zu markieren und verschwand erst nach 100 - 200 Tagen aus dem peripheren Blut.

c) SCHRÖDER (58) untersuchte die unspezifische Esteraseaktivität der Lymphozyten und fand wieder zwei Gruppen; die eine (64,8 %) mit wenig oder keiner Esterase, die andere (27,9 %) besaß viel Esterase. 7,3 % der untersuchten kleinen Lymphozyten konnte er nicht klassifizieren.

Es ist noch nicht gelungen die unter a), b) oder c) beschriebenen Untersuchungsergebnisse zu koordinieren und etwa die von GRUNDMANN (18) beschriebenen Follikellymphozyten (64 %) der langlebigen Lymphozytenart (80 % (11, 13, 45) zuzuordnen.

Manche Lymphozytenformen lassen sich im Ausstrichpräparat nicht von Plasmazellen unterscheiden. Diese plasmazellulären Lymphozyten, wie sie z. B. bei den Rubeolen gefunden werden, haben jedoch nichts mit den die Gamma-Globuline prodizierenden Plasmazellen zu tun. BRAUNSTEINER (5) konnte als erster elektronenoptisch nachweisen, daß die echten Plasmazellen ein ausgeprägtes Ergastoplasma besitzen; bei den Blutplasmazellen, den plasmazellulären Lymphozyten und allen anderen Formen der Lymphozyten ist nie ein derartiges Ergastoplasma ausgebildet.

9. Funktion und Eigenschaften der Lymphozyten

Nachdem LANDSTEINER und CHASE (34) im Jahre 1942 nachweisen konnten, daß die Lymphozyten für die "Allergie vom verzögerten Typ" ("delayed sensivity", Spättyp oder Tuberkulintyp) verantwortlich sind, begannen viele Forscher auf diesem Gebiet zu arbeiten.
Bei den allergischen Reaktionen unterscheidet man zwei verschiedene Reaktionsformen: 1. die direkte Allergiereaktion (auch Frühtyp, Arthustyp oder anaphylaktischer Typ genannt) mit humoralen Antikörpern. Diese Art kann mit den von den Plasmazellen gebildeten Plasmaeiweißkörpern übertragen werden. 2. die oben erwähnte Allergie vom verzögerten Typ, mit zellständigen Antikörpern, für die das sogenannte Rundzelleninfiltrat charakteristisch ist.

BRAUNSTEINER (4) konnte im Jahre 1958 zeigen, daß die Fähigkeit des Organismus, auf ein Antigen mit der Allergie vom verzögerten Typ zu antworten, an die Lymphozyten gebunden ist. Er konnte diese Fähigkeit auch von einem Organismus auf einen anderen durch zuvor sensibilisierte Lymphozyten übertragen.

Diese Art der Allergie richtet sich nicht nur gegen Transplantate, sondern auch gegen die Antigene vieler Viren, Bakterien und Pilze. Somit ist es verständlich, daß die Patienten mit generalisierten Erkrankungen des lymphatischen Systems, z. B. lymphatischen Leukosen, den verschiedensten Infekten schutzlos ausgeliefert sind, bei denen es sonst zur Ausbildung eines Rundzelleninfiltrates kommen würde. Dieses Rundzelleninfiltrat bildet einen Schutzwall gegen Antigene einer der oben erwähnten Noxen, wobei die Zellen einen serologischen Schutz durch ihre Antikörper bilden, nicht jedoch phagozytieren (62). Woher nun die im Gewebe liegenden Rundzellen stammen und wie diese mit den Lymphozyten in Verbindung stehen, ist noch nicht ganz geklärt. Für die folgende Hypothese sprechen mehrere im Jahre 1962 veröffentlichten Untersuchungsergebnisse (24, 39, 48):

> Die Rundzellen im Gewebe sind nicht mit den aus den Gefäßen ausgewanderten Lymphozyten identisch. Sie stammen aus dem retikulo-histiozytären-System (RHS), wo sie von den Histiozyten oder Retikulumzellen gebildet werden. Die durch Antigene sensibilisierten und aus den Gefäßen ausgewanderten Lymphozyten übergeben diesen Rundzellen Antikörper oder Vorstufen von Antikörpern. Ferner wurde beobachtet, daß sensibilisierte Lymphozyten die Fähigkeit zur verzögerten allergischen Reaktion auf nicht sensibilisierte Lymphozyten übertragen können.

Außer dieser sehr wichtigen Funktion, besitzen die Lymphozyten noch folgende Eigenschaften :

a) Sie sind amöboid beweglich.
b) An Fermenten produzieren sie hauptsächlich Esterasen.
c) Sie speichern nicht.
d) Einzelbeobachtungen über phagozytierende Lymphozyten gibt es (59), im allgemeinen phagozytieren sie aber nicht.
e) Sie zeigen keine Chemotaxis.

10. Zur Frage der Umwandlung von Lymphozyten in andere Zellen

KLIMA (29) und vor allem YOFFEY und COURTICE (66) vertreten neben vielen anderen Forschern (49, 61) die Ansicht, daß die kleinen Lymphozyten proliferieren und in andere Zellen - Plasmazellen, Granulozyten, Monozyten, Epitheloid- und Riesenzellen, Fibroblasten, ja sogar Erythroblasten - übergehen können. Diese Auffassung wird z. B. von MASSHOFF und FROSCH (40) immer wieder angegriffen. Sie halten die kleinen Lymphozyten für differenzierte Zellen, d. h. Endprodukte einer langen Entwicklungsreihe, die nicht die Fähigkeit besitzen sich zu anderen Zellen zu entwickeln. Dabei wenden sie die bei der Granulozytenentwicklung gefundenen Reifungsgesetze auch auf die Lymphozyten an und entgegnen den Theorien von KLIMA, YOFFEY und COURTICE, daß "aus einem Greis kein Jüngling werden könne". YOFFEY und COURTICE haben sich intensiv mit diesen Fragen befaßt. In ihrem Buch mit dem Titel "LYMPHATICS, LYMPH AND LYMPHOID TISSUE" schreiben sie auf Seite 430: "The small lymphocyte is a specialized form of the primitive mesenchymal cell, in a resting, relatively inactive state ... it can once again revert to an active state and undergo development into other cell types". Neuere Veröffentlichungen von PORTER und COOPER (47) scheinen dieser Theorie recht zu geben. Auch BRAUNSTEINER (5) hat Übergänge von Lymphozyten in Myeloblasten und Erythroblasten beobachtet. Er deutet diesen Befund etwas vorsichtiger und glaubt nicht, daß die beobachteten Zellen echte Lymphozyten sind, sondern lymphoide Zellen, die sich morphologisch nicht von Lymphozyten unterscheiden lassen.
Nach der Lektüre all dieser sich zum Teil widersprechenden Veröffentlichungen, ist folgende Theorie am wahrscheinlichsten:

> Die Lymphozyten sind als Induktoren anzusehen, die auf Retikulumzellen oder Histiozyten einwirken. Sie übergeben diesen in Notsituationen des Organismus Induktionsstoffe, d. h. Informationen und die Retikulumzellen oder Histiozyten entwickeln sich dann je nach der erhaltenen Information entweder zu Myeloblasten, Erythroblasten, Plasmazellen oder anderen Zellen. (Vergleiche hierzu die für die Allergie vom verzögerten Typ aufgestellte Hypothese auf S. 22)

Teil III

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Primäre und sekundäre Formen der Panmyelopathie

1. Einleitung

Es werden 46 Patienten mit den Symptomen einer Panmyelopathie aus den Jahren 1946 - 1963 vorgestellt. 33 Patienten (71,7 %) sind verstorben. Bei den 46 Patienten handelt es sich um 24 Fälle von primärer und 22 Fälle von sekundärer Panmyelopathie. Die primären Formen werden näher untersucht. Dabei lautet die Frage: Wie verhalten sich die Lymphozyten, die ja außerhalb des Knochenmarks gebildet werden, bei dieser Knochenmarkserkrankung? Autoren, die sich mit dem Krankheitsbild der Panmyelopathie beschäftigen, beantworten diese Frage unklar oder machen, was das Verhalten der Lymphozyten betrifft, einander widersprechende Angaben (siehe S. 14/15).

2. Zur Auswahl der Patienten

Von der Gruppe der primären Formen ausgeschlossen und zur Gruppe der sekundären Panmyelopathie gezählt wurden alle Patienten,

1. bei denen folgende Grundkrankheiten oder Symptome vorhanden waren:
   Chron. Infektionskrankheiten
   Nieren- oder Leberkrankheiten
   Chron. Verdauungsstörungen
   Splenomegalie
   (z. B. bei Leukosen oder Osteomyelosklerosen)
   Gesteigerte Hämolyse
2. die mit einer der auf S. 12 aufgeführten exogenen Noxen früher einmal in Berührung gekommen waren.

3. Zusammenstellung des Materials

Erklärung der Abkürzungen:

Mo = Städt. Krankenhaus Berlin-Moabit
Nk = Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln
Vi = Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin-Wedding
gest. = gestorben

a) Primäre Formen der Panmyelopathie

Fall	Name d. Pat.	Nr. der Krankengeschichte		
1	Gabriele D.	2143/57	Mo	gest.
2	Hildegard B.	2551/60	Mo	gest.
3	Gertrud D.	3317 II/50	Nk	gest.
4	Hildegard W.	8866/59	Mo	gest.
5	Emma K.	2597/51	Mo	gest.
6	Helene H.	2213/49	Mo	gest.
7	Elisabeth Sch.	799 II/51	Nk	gest.
8	Anna F.	4010 II/62	Nk	gest.
9	Erna L.	4862/63	Vi	gest.
10	Klaus N.	8141/61	Vi	gest.
11	Ewald N.	404 I/61	Nk	gest.
12	Otto Z.	2807/48	Mo	gest.
13	Alfred K.	5204/58	Mo	gest.
14	Eugen Sch.	4497/48	Nk	gest.
15	Karl M.	9008/56	Mo	gest.
16	Albert R.	9949/61	Mo	gest.
17	Walter D.	4504/50	Mo	gest.
18	Paul L.	8119/52	Mo	gest.
19	Wilhelm B.	4077/56	Mo	gest.
20	Wilhelm W.	111/53	Nk	gest.
21	Elli L.	Praxis Dr. Otto Mertens		
22	Margarete B.	3323 II/63	Nk	
23	Anna W.	2163 II/62	Nk	
24	Karl B.	15288/63	Vi	

b) Sekundäre Formen der Panmyelopathie

Fall	Name d. Pat.	Nr. der Krankengeschichte		
25	Käthe B.	2921/48	Nk	
26	Urula K.	707 II/62	Nk	
27	Franziska H.	1314/46	Nk	gest.
28	Klara L.	15634/63	Vi	
29	Gertrud W.	504 II/61	Nk	
30	Anna Z.	3780/63	Nk	gest.
31	Richard B.	Lo43 I/62	Nk	gest.
32	Georg R.	257 I/54	Nk	gest.
33	Jutta N.	5220/54 Westend		gest.
34	Marie Sch.	781/55	Mo	
35	Frida W.	4139 II/53	Nk	gest.
36	Renate W.	4416 II/63	Nk	
37	Helene Z.	1035/53	Mo	
38	Ella N.	1262 II/53	Nk	gest.
39	Ida K.	4334 II/59	Nk	
40	Else H.	5380 II/60	Nk	gest.
41	Auguste K.	4151 II/52	Nk	gest.
42	Anna H.	1403 II/55	Nk	gest.
43	Wilhelm K.	3096 I/58	Nk	gest.
44	Hugo H.	2388 I/57	Nk	gest.
45	Karl L.	4840/63	Vi	
46	Heinrich M.	9889/63	Mo	gest.

4. Einteilung der sekundären Panmyelopathien

Die sekundären Formen lassen sich analog der auf S. 8 angegebenen Übersicht in folgende Untergruppen aufteilen:

Gruppe I: Panmyelopathien nach Einwirkung exogener Noxen (=Toxisch-allergische Knochenmarksschädigung)

Gruppe II: Panmyelopathien bei bestehender Grundkrankheit (=endogene Noxen)

Gruppe III: Mischformen aus Gruppe I und II

Im einzelnen können folgende exogenen und endogenen Noxen für die Knochenmarksschädigung verantwortlich gemacht werden:

Gruppe I:	8 Patienten
Fall 25	Pilzvergiftung
Fall 26	Zytostatika (Trenimon) und Röntgenbestrahlung
Fall 27	Tablettenabusus (Pyramidon, Phenacetin)
Fall 28	Tablettenabusus (Pyramidon, Butazolidin)
Fall 29	Tablattenabusus (Pyramidon, Phenacetin)
Fall 30	Tablettenabusus (Pyramidon, Phenacetin)
Fall 31	Chron. Benzolvergiftung
Fall 32	Chron. Bleivergiftung

Gruppe II:	11 Patienten
Fall 36	Splenomegalie bei Milzvenenthrombose (durch Operation geheilt)
Fall 37	Splenomegalie (fragliche Milzvenenthrombose)
Fall 42	Splenomegalie bei Leberzirrhose
Fall 45	Splenomegalie bei chron. Hepatitis
Fall 46	Splenomegalie bei Milztuberkulose
Fall 40	Lungentuberkulose mit Sepsis tuberculosa
Fall 43	Lungentuberkulose, chron. Osteomyelitis
Fall 41	Osteomyelosklerose mit Splenomegalie
Fall 44	Osteomyelosklerose mit Hepato-Splenomegalie
Fall 38	Großfollikuläres Lymphoblastom (M. Brill-Symmers)
Fall 39	Typhus-Bakterien-Dauerausscheider, Fisch- und Rinderbandwurm

Gruppe III:	3 Patienten
Fall 33	Lungentuberkulose, Tuberkulostatika, Rö-Strahlen (Röntgenassistentin)
Fall 34	Splenomegalie, Tablettenabusus (Pyramidon, Phenacetin)
Fall 35	Lues, Tablettenabusus (Pyramidon)

5. Geschlechtsverteilung

Unter den 46 Patienten finden sich 28 Frauen (60,9 %) und 18 Männer (39,1 %). Auffallend ist, daß bei der primären Form die Verteilung auf beide Geschlechter gleich ist. (12 Frauen: 12 Männer). Bei den sek. Formen hingegen überwiegt die Zahl der weiblichen Patienten (16 Frauen : 6 Männer). Siehe Abb. 1.

NB.: H. SCHULTEN (56) behauptet, die Panmyelopathie trete bei Frauen und Männern gleich häufig auf. An Agranulozytose erkranken jedoch bekanntlich wesentlich mehr Frauen. Ausgehend von dieser unterschiedlichen Geschlechtsverteilung stellt SCHULTEN die Hypothese auf, daß die Pathogenese der Agranulozytose grundsätzlich anders als die der Panmyelopathie sein müsse.
Nach den hier vorliegenden Beobachtungen gilt diese Hypothese für die sek. Panmyelopathie nicht: Die Zahl der weibl. Patienten überwiegt sowohl bei der Agranulozytose als auch bei der sek. Form der Panmyelopathie.

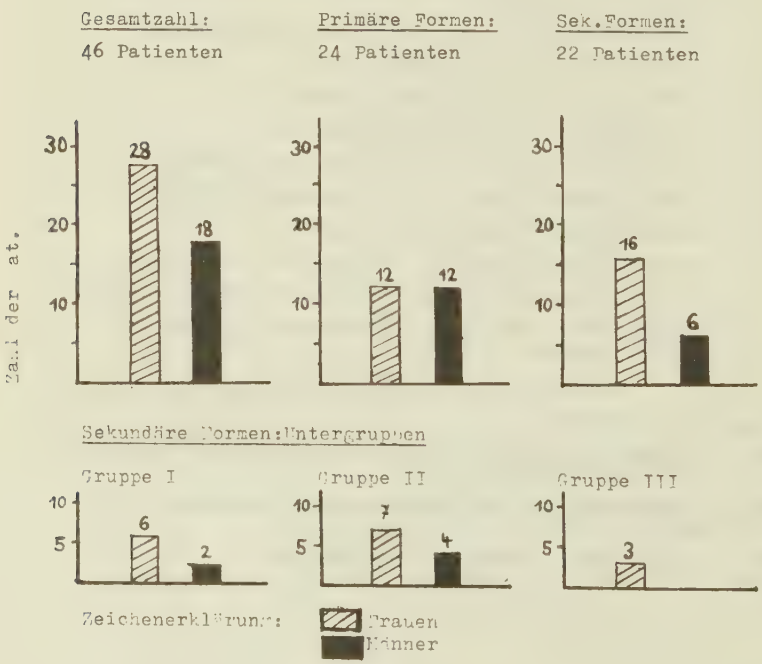


Abb. 1: Geschlechtsverteilung

6. Altersverteilung

Die Panmyelopathie trat zwischen dem 15. und dem 79. Lebensjahr auf. 8 Patienten erkrankten vor dem 50. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter beim Auftreten der ersten Krankheitszeichen beträgt bei der primären Panmyelopathie 55,5 Jahre, bei der sekundären Panmyelopathie 61,2 Jahre. Eine Übersicht über die Altersverteilung gibt Abbildung 2.

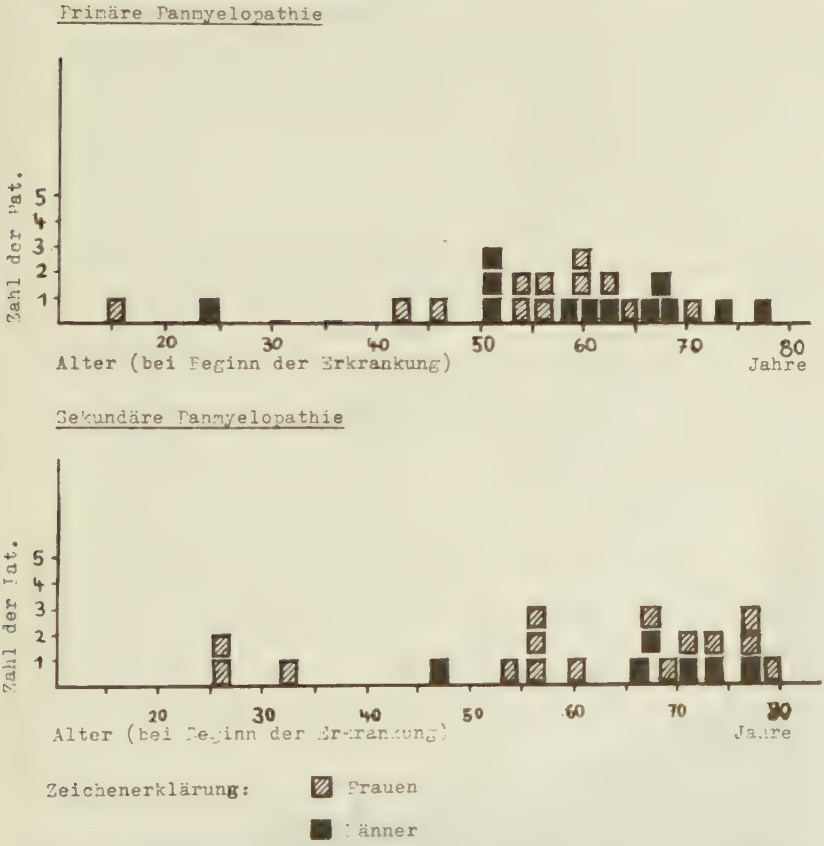


Abb. 2: Altersverteilung der prim. und sek. Panmyelopathie

B. Die primäre Form der Panmyelopathie

1. Krankheitsdauer

Die Dauer der Erkrankung schwankt bei den 24 untersuchten Fällen von primärer Panmyelopathie zwischen 1 Monat und 4 Jahren. Bei 15 Patienten (62,5 %) verlief die Krankheit akut; sie starben innerhalb des ersten Jahres nachdem die Panmyelopathie diagnostiziert wurde. Bei weiteren 5 Patienten (20,8 %) zeigte die Krankheit einen chronischen Verlauf; sie starben nach 1 - 4 Krankheitsjahren (Siehe Abb. 3 und Tabelle 1).

Bei den 4 lebenden Pat. (16,7) besteht die Krankheit seit:

13 Monaten (Fall 21),
9 Monaten (Fall 22),
16 Monaten (Fall 23)
und 10 Monaten (Fall 24).

Von den 20 verstorbenen Patienten (83,3 %) starben nach:

1 - 6 Monaten	12 Patienten
7 - 12 Monaten	3 Patienten
1 - 2 Jahren	2 Patienten
2 - 4 Jahren	3 Patienten
zusammen	20 Patienten

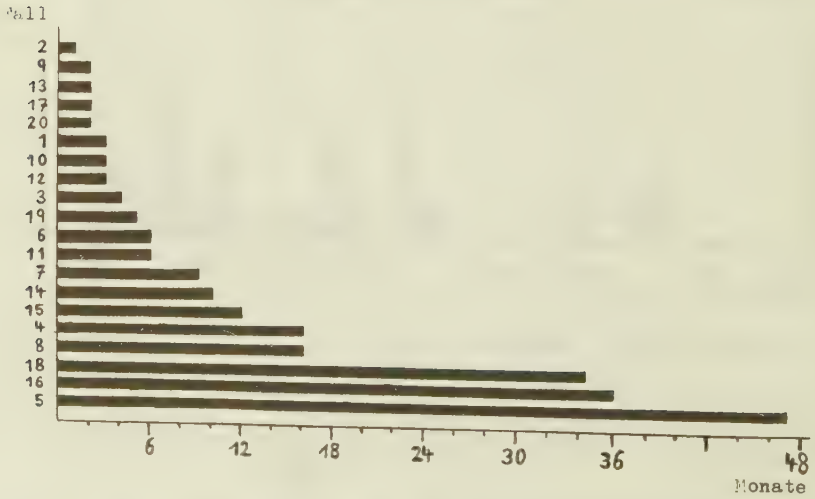


Abb. 3: Dauer der Erkrankung bei 20 verstorbenen Patienten.

Fall	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1.Symptom bis zur Aufnahme:	2	12	1	3	5	1	3	4	1	1	3	1	3	8	4	1	2	9	-	-
Krankenhaus-aufenthalt (insgesamt)	3	1	4	9	28	6	9	12	2	5	4	3	2	50	6	12	2	13	4	2
Ambulante Kontrolle	-	-	-	7	27	-	1	4	-	1	45	-	1	10	7	24	-	21	1	-
Dauer der Pannyelopathie	3	1	4	16	47	6	9	16	2	3	6	3	2	10	12	36	2	34	5	2
Krankheits-dauer:1.Symptom bis zum Tode.	5	13	5	19	60	7	13	20	3	7	52	4	6	68	17	37	4	43	6	2
Todesalter (in Jahren)	15	43	46	56	61	61	61	66	71	24	52	51	51	59	64	69	68	72	74	78

Tab. 1: Dauer der einzelnen Krankheitsabschnitte (Angaben in Monaten).

2. Symptomatik

a) Symptome bei Beginn der Erkrankung

Andauernde Müdigkeit, Schwindelgefühl und allgemeine Blässe waren die ersten Anzeichen, die auf die bestehende Erkrankung hinwiesen und 18 Patienten veranlaßten einen Arzt aufzusuchen. Bei 6 Patienten trat eine Dyspnoe nach kleineren körperlichen Belastungen hinzu. 4 Patienten klagten über Paraesthesien (Kribbeln, Ameisenlaufen) an den Händen. 6 Pat. bemerkten blaue Flecken, die schon nach kleinstem Stoß in der Haut auftraten. Bei 2 Patienten kam es zusätzlich zu starkem Nasenbluten und 1 Patient wurde ins Krankenhaus eingeliefert, nachdem er zuhause wiederholt Teerstühle hatte.

Bei 14 der 24 Patienten wurde schon bei der ersten Durchuntersuchung eine Panmyelopathie unklarer Genese diagnostiziert. Bei den restlichen 10 Patienten entwickelte sich die Panmyelopathie erst schleichend. Sie begann bei 7 Patienten als Anämie, bei 2 Patienten als Granulozytopenie (Agranulozytose) und 1 Patient hatte schon zu Beginn eine Anämie mit einer Thrombozytopenie (siehe Tabelle 2). Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem der Panmyelopathie lag bei den verschiedenen Patienten ein Zeitraum von 1 Monat bis zu 5 Jahren.

Panmyelopathie	14 Patienten
Anämie	7 Patienten
Granulozytopenie	2 Patienten
Anämie und Thrombozytopenie	1 Patient
zusammen	24 Patienten

Tabelle 2: Diagnose bei Beginn der Erkrankung

b) Interkurrent auftretende Komplikationen

Infolge der verminderten Abwehrkraft bei der Granulozytopenie kommt es leicht zu bakteriellen Infekten. Die erhöhte Blutungsbereitschaft bei der Thrombozytopenie führt zur haemorrhag. Diathese. Deswegen ist es nicht verwunderlich, daß bakterielle Infekte (bei 13 Pat.) und diffuse Blutungen (bei 17 Pat.) die fast mit Sicherheit eintretenden Komplikationen im Verlauf der Panmyelopathie sind.

Infolge der haemorrhagischen Diathese kam es bei:
10 Patienten zu wiederholtem Nasenbluten (Epistaxis),
9 Patienten zu diffusen Hämatomen,
9 Patienten zu Hautpetechien,
7 Patienten zu Mund- und Zahnfleischblutungen,
4 Patienten zu Retinablutungen
2 Patienten zu Hypermenorrhoe
und 1 Patienten zu Blutungen aus dem Magendarmtrakt.

Infolge der geringen Abwehr kam es bei:
12 Patienten zu wiederholten Halsanginen,
4 Patienten zu rezidivierenden Bronchopneumonien
und 1 Patienten zu rezidivierenden Pyelonephritiden.

c) Todesursachen

Die zum Tode führenden Komplikationen unterscheiden sich in ihrer Art nicht von den unter b) aufgeführten: Entweder es kommt zu unstillbaren Blutungen (7 Fälle), oder zur bakteriellen Sepsis bzw. zu ausgedehnten Bronchopneumonien (3 Fälle), oder Sepsis bzw. Bronchopneumonie und Blutungen treten zusammen auf (9 Fälle). Bemerkenswert ist es, daß es bei 9 Patienten zu Gehirnblutungen kam, die in 7 Fällen den Tod herbeiführten. 1 Patient (Fall 14) starb nach einer Milzexstirpation an Urämie (Pfortaderthrombose, Magenatonie).
Eine Übersicht über die Todesursachen gibt Tabelle 3.

Fall	1) Haemorrhagische Diathese:			2) Abwehrschwäche:	
	Hämatome, Petechien	Blutung aus d. Magendarmtrakt	Gehirn-blutung	Broncho-pneumonie	Sepsis
5			+		
6	(+)		+		
9	(+)	(+)	+		
10	(+)	+			
12			+		
17			+		
19	+				
11				(+)	+
13				+	
18					+
1	(+)				+
2	(+)	(+)		+	
3			+		(+)
4	(+)	(+)		+	
7			+		(+)
8	(+)			+	
15		(+)		+	
16	(+)		(+)		+
20	(+)		(+)	+	
14 Nach Milzexstirpation an Urämie infolge Magenatonie gest.					
Zeichenerklärung: + = Todesursache (+) = zusätzlich aufgetreten					

Tabelle 3: Todesursachen bei 20 verstorbenen Patienten

3. Knochenmarksbefunde

Verschiedene Autoren (19, 43) geben an, daß das Knochenmarksbild bei der Panmyelopathie uncharakteristisch sei. Oft widerspricht der Knochenmarksbefund dem peripheren Blutbild. Man darf nicht vergessen, daß wir bei der Beurteilung lediglich über die Morphologie des Knochenmarks, nicht aber über dessen Funktion etwas aussagen können. So finden wir keineswegs immer ein leeres oder zellarmes Knochenmark, wie es der Ausdruck Panmyelophthise vermuten ließe. Einen Überblick über den Zellgehalt der Sternalpunktate gibt Tabelle 4.

Zellgehalt:	Zahl der Patienten:
leer - zellarm	13
normal	5
zellreich	6
zusammen	24 Patienten

Tabelle 4: Zellgehalt der Sternalpunktate

Leider wurde zu keinem der Ausstriche ein ausführliches Knochenmarksbild angefertigt, bei dem 1000 Zellen differenziert und zueinander in Beziehung gesetzt werden müssen. Nur auf diese Weise lassen sich verschiedene Befunde koordinieren und die jeweiligen Zellreihen objektiv vergleichen. Da jedoch kein ausführliches Knochenmarksbild vorhanden ist, ist es nur möglich die zum Teil sehr kurz gehaltenen Befunde schematisch zusammenzufassen und aufzuzählen. (Tab. 5).

Tabelle 5: Knochenmarksbefunde

Abkürzungen :

My	= Myelopoese	pl.Rz	= plasmazelluläre Retikulumzellen
Ly	= Lymphopoese	ly.Rz	= lymphoide Retikulumzellen
Ery	= Erythropoese	Stp	= Sternalpunktion bzw. -punktat
Th	= Thrombopoese	Sek	= Sektionsbefund
+	= normal vorhanden	–	= nicht vorhanden
↑	= vermehrt (absolut)	0	= im Befundbericht nicht erwähnt
(↑)	= relativ vermehrt	li	= sogenannte Linksverschiebung
↓	= vermindert		

Fall	My	Ly	Ery	Th	pl.Rz	ly.Rz	Bemerkungen
1	↓	0	↓	↓	0	0	Stp zellarm, Sek:In Sternum u. Wk graues, fibröses Mark.Femur: Fettmark,z.T.gallertig
2	↓,li	0	↓,li	0	(↑)	(↑)	Stp zellarm, viel Mitosen. Sek: Gallertig umgewandeltes Spongiosamark.
3	+	0	+	–	(↑)	(↑)	Stp normale Zelldichte. Sek: In Sternum und Wk rotes Mark mit viel Fett. Femur: Fettmark.
4	+,li	(↑)	+,li	+	(↑)	(↑)	Stp zellreich. Sek: Aktiviertes Knochenmark.
5	+,li	0	+,li	0	+	↑	Stp zellreich, reichlich Riesenzellen und phagozytierende Retikulumzellen.
6	↓	0	↓	–	↑	↑	Stp zellarm.
7							Bei wiederholter Stp kein Material erhalten.
8	↓	0	+,li	+	(↑)	+	Stp zellreich,übersegmentierte Megakaryozyten.
9							Stp kein Material erhalten. Sek: Fettmark in Sternum, Wk und Femur ohne Reaktion.
10	+,li	(↑)	↓	+	+	(↑)	Stp normale Zelldichte. Sek: Zellarmes Mark mit fleckförmigen, kleinen Blutungsherden.

Tabelle 5 (Forts.): Knochenmarksbefunde

Fall	Ly	ly	Ery	Th	pl.Rz	ly.Rz	Bemerkungen
11	+,li	0	+	↓	↑	↑	Stp normale Zelldichte. Sek: Im Femur regenerat. Knochenmarksinseln mit regelrechter Zus.setzung.
12	+,li	0	+,li	0	(↑)	+	Stp zellarm, toxische Granulation. Sek: Zellarmes Mark ohne regenerative Erscheinungen.
13	↓,li	0	↓,li	0	+	+	Stp zellarm, wenig Material
14	+	↑	+	0	(↑)	(↑)	Stp normale Zelldichte und annähernd normale Zusammensetzung, viel eosinophile Granulozyten.
15	+,li	0	↓	+	0	0	Stp zellreich
16	+,li	+	+	↓	(↑)	(↑)	Stp zellreich.
17	0	+	0	0	0	0	Stp zellarm, nur einige Lymphozyten erwähnt!
18	0	0	(↑)	0	(↑)	(↑)	Stp normale Zelldichte,vereinzelt megaloblastoide Zellen.
19	↓,li	0	↓,li	↓	↓	↓	Stp zellarm.
20							Bei Stp kein Material erhalten. Sek: Sternum makroskopisch unauffällig,Femur zellarm,viel Plasmazellen, einige Granulozyten
21	↓	0	↓	+	0	0	Stp zellarm,pathol.Abweichungen in allen Zellen
22	+	0	+	+	0	0	Stp zellreich, im Gegensatz zur Peripherie normales Knochenmark, reichlich reife Granulozyten
23	+	0	(↓)	0	0	0	Stp zellarm, vorwiegend reife Myelozyten.
24	↓	0	↓,li	0	(↑)	(↑)	Stp kein Material erhalten, Beckenkammpunktat zellreich. Keine Monomorphie

4. Besprechung der Blutbilder

Auf S. 46 - 60 ist das Verhalten des Hämoglobins, der Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten und der Lymphozyten während der Erkrankung bei 19 Patienten, die an einer primären Panmyelopathie verstorben sind, graphisch dargestellt. Ein Patient (Fall 14) wurde bald nachdem die Panmyelopathie festgestellt war in ein Krankenhaus der DDR verlegt. Leider liegt über diesen Patienten nur ein zusammenfassender Bericht vor, sodaß keine graphische Darstellung angefertigt werden konnte. Die Schwankungen der Thrombozyten, Erythrozyten und des Hämoglobins sollen hier nicht näher besprochen werden. Zum Thema der vorliegenden Arbeit interessieren in erster Linie die Veränderungen und Werte der Granulozyten und Lymphozyten.

Normalerweise findet man beim gesunden Erwachsenen 3.000 - 6.300 neutrophile Granulozyten / Cmm Blut. Für die Lymphozyten geben BEGEMANN und HARWERTH (3) als Normalwert für den Erwachsenen eine absolute Lymphozytenzahl von 1.000 - 3.600/cmm Blut an (siehe S. 16).
Eine starke Linksverschiebung, Eosinophilie oder Monozytose wurde bei keinem Fall gefunden. Die Differenz zwischen der Leukozytenzahl (L) und der Lymphozytenzahl (Ly) entspricht also ungefähr der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten.

Betrachtet man die Werte der Granulozyten, dann fällt es auf, daß mit einer Ausnahme (Fall 10) bei allen Patienten zu Beginn der Erkrankung eine deutliche Granulozytopenie besteht. Die absoluten Werte schwanken zwischen 100 - 1.750 Granulozyten/ cmm. Bei Fall 10 ist mit einer Gesamtleukozytenzahl von 4.700/ cmm die Granulozytopenie zunächst nicht so ausgeprägt (3.600 Granulozyten / Cmm). In der Folgezeit schwanken die Granulozytenwerte dann zwischen 1.900 - 3.400 / cmm um plötzlich mit den Thrombozyten auf Werte zwischen 100 - 1.000 abzufallen.

Interessanterweise sind auch die Lymphozyten schon zu Beginn der Erkrankung bei 16 der 19 Patienten vermindert. Bei 8 Patienten beginnt die Erkrankung mit Lymphozytenwerten unter 1000/cmm (Fall 2, 4, 6, 10, 12, 16, 19). Bei den restlichen 8 Patienten (Fall 3, 5, 7, 9, 13, 17, 20) liegen die Lymphozytenwerte wenig über der unteren Grenze der Norm.
Bei 2 Patienten (Fall 1 und 11) finden sich zunächst normale Lymphozytenwerte während die Granulozytopenie ausgeprägt ist. Die Lymphozyten fallen hier erst 1 - 3 Wochen vor dem Tode endgültig auf Werte 200 - 400/cmm ab.

Vergleicht man nun die Schwankungen der Leukozytenkurve (L) mit den Schwankungen der Lymphozytenkurve (Ly) so fällt auf, daß sich die beiden Kurven nie gegensinnig, sondern stets gleichsinnig verhalten; d. h. wenn die Granulozytenzahl abnimmt, nimmt auch die Lymphozytenzahl ab, nimmt die Zahl der Granulozyten zu, so nimmt auch die der Lymphozyten zu.

Ganz anders als bei den bisher besprochenen Patienten verhalten sich die Lymphozytenwerte von Fall 8. Die diagnostischen Schwierigkeiten waren hier groß. Die zunächst gestellte Diagnose einer Lymphadenose mußte ebenso wie die Diagnose eines M. Biermer aufgegeben werden. Der Sektionsbefund war nicht eindeutig. Er sprach noch am meisten für eine Panmyelopathie, eine leukämische Systemerkrankung war auszuschließen, ein M. Biermer unwahrscheinlich.
Bei dieser Patientin fallen die zuerst normalen, dann aber sehr hohen Lymphozytenwerte auf (9.600 Ly/cmm). Während die Granulozyten zwischen 500 - 2.000/cmm schwanken, sinken die Lymphozyten im Verlauf der Erkrankung stufenweise wieder auf Normalwerte von 2.000/cmm ab; zwischendurch aber findet sich immer wieder eine absolute Lymphozytose. Erst beim letzten Krankenhausaufenthalt zeigen sich dauernd niedere Lymphozytenwerte wobei die Granulozyten jetzt zwischen 1.000 - 2.000/cmm schwanken.

Es ist schwierig diesen für eine Panmyelopathie eigenartigen Verlauf erklären zu wollen. Möglicherweise handelte es sich zunächst um eine gegen die Granulozyten und Thrombozyten gerichtete allergische Reaktion, wobei das Allergen nicht bekannt ist. Die absolute Lymphozytose wäre durch diese allerg. Reaktion erklärt (siehe S. 19). - Die Patientin verstarb schließlich an den für eine Panmyelopathie üblichen Komplikationen (Hämorrhagische Diathese und Bronchopneumonie).

5. Diskussion

a) Die wenigen in der Literatur vorhandenen Angaben über das Verhalten der Lymphozyten bei der Panmyelopathie besagen, daß die Lymphozyten meist nicht (19) oder aber erst im Endstadium der Erkrankung (57) vermindert seien. Bei den hier untersuchten Fällen von primärer Panmyelopathie zeigte es sich, daß im Gegensatz zu diesen Angaben die Lymphozyten in 16 von 19 Fällen schon zu Beginn der Erkrankung deutlich vermindert waren.

b) ROHR (51) betont das gegensätzliche Verhalten von Lymphozyten und Granulozyten. Er spricht von der komplementär-polaren Wirkungsweise des myeloischen und lymphatischen Systems. Dieser Vorgang soll auch bei gewissen, nicht näher definierten Arten der Panmyelopathie beobachtet werden. Bei den hier untersuchten Fällen der Panmyelopathie jedoch verhielten sich die Lymphozyten und Granulozyten stets gleichsinnig und nie in der von ROHR beschriebenen Weise.

Aus den Befunden ist zu schließen, daß es sich bei den untersuchten Fällen sowohl um eine Erkrankung des Knochenmarks als auch des lymphatischen Systems handelt. Als Folge dieser Erkrankung sind alle im Knochenmark gebildeten Zellen und die Lymphozyten im peripheren Blut erniedrigt. Dieser Befund ist mit der Bezeichnung PANZYTOPENIE treffend zusammengefaßt.

Es wäre möglich, daß das Knochenmark und das lymphatische System durch noch nicht erkannte endogene oder exogene Noxen geschädigt wird oder daß es sich um eine Autoaggressionskrank-

heit (42) handelt, oder aber die prim. Panmyelopathie ist als eine Sonderform der Leukosen anzusehen (1, 21).
Die Prognose der primären Panmyelopathie ist schlecht. Eine Heilung gibt es nicht, man versucht lediglich das Leben der Patienten mit einer symptomatischen Therapie zu verlängern (Bluttransfusionen, Glucocortikoide, anabole Steroide, Chemotherapeutika und Antibiotika). Da diese Art der Therapie unbefriedigend ist, sucht man andere Wege zu gehen. In diesem Zusammenhang berichten in letzter Zeit einige Autoren (67, 68, 69, 71, 72) über die angeblich gute Wirkung der Splenektomie bei aplastischer Anämie. Da im anglo-amerikanischen Schrifttum der Ausdruck "aplastic anemia" oft mit der Panmyelopathie gleichgesetzt wird, eine aplastische Anämie aber keineswegs mit der Panmyelopathie identisch sein muß (siehe S. 5) kommt es hier zu Verwirrungen. Mit der Splenektomie will man die möglicherweise vorhandene Bildung von Antikörpern verhindern, die gegen die Erythrozyten gerichtet sind und eine gesteigerte Hämolyse in der Milz zur Folge haben. Die Indikation zur Splenektomie ist aber nur gegeben, wenn im Vordergrund der Erkrankung eine therapieresistente Anämie steht, das weiße Blutbild noch normal und die Lebenszeit der Erythrozyten infolge einer in der Milz stattfindenen Hämolyse verkürzt ist (70).
Bei den hier untersuchten Fällen von Panmyelopathie sind die Lymphozyten schon verringert. Durch die Milzexstirpation würde ein wichtiger Bildungsort der Lymphozyten entfernt werden. Somit ist die Splenektomie in solchen Fällen kontraindiziert.

6. Anhang: Beschreibung eines Falles

Als die vorliegende Arbeit abgeschlossen war, wurde bekannt, daß die Patientin Elli L. (Fall 21) im Alter von 57 Jahren Ende Februar 1965 verstorben ist.- Um zu zeigen, was sich hinter dem Bild einer Panmyelopathie verbergen kann und wie schwer die Diagnose dieser Erkrankung oft ist, soll kurz über diesen Fall berichtet werden.

Aus der Anamnese ist eine Lungentuberkulose im Jahre 1942-1943 zu erwähnen. Tuberkulostatika wurden zu dieser Zeit noch nicht angewandt. In den Jahren 1957 bis 1962 war die Patientin wiederholt wegen Bronchitiden und Cystitiden in ambulanter Behandlung. Von 1958 an klagt Frau L. zusätzlich über häufig auftretendes Schwindelgefühl, Ohnmachten, Schwächeanfälle, Atembeschwerden, Herz- und Kopfschmerzen.

1963:

Im Januar 1963 stellt der behandelnde Arzt erstmalig eine Anämie (Hb 5,6 g %) und Leukopenie (4.000/cmm) fest. Die amulante Behandlung mit Vit. B_{12}, Eisenpräparaten und anabolen Steroiden ist erfolglos. Bluttransfusionen bessern die normo-hypochrome Anämie kurzfristig, das Hb sinkt jedoch immer wieder ab, sodaß Krankenhausaufenthalte im Abstand von 1 - 2 Mon. erforderlich sind. Leukozytenwerte schwanken zwischen 2.000 - 6.000/cmm, die Thrombozytenzahl beträgt ca. 110.000/cmm. Ein "hiatus leucaemicus" wird nicht beobachtet, das Diffentialblutbild ist unauffällig. Leber-, Milz- oder Lymphknotenvergrößerungen sind nicht vorhanden.

Sternalmarkpunktate (Beurteilung von Prof. Dr. Trautmann):

25. 4. 63 (Auszug): Pathologische Abweichungen in allen Zellsträngen. Zunahme der Myeloblasten, die pathologisch verändert sind, sog. Paraleukoblasten.
Urteil: Panmyelopathie mit Verdacht auf beginnende Paraleukoblastenleukose.

8. 9. 63 (Auszug): Ausstriche zellarm, fast keine Fettzellen. Granulopoese stark vermindert, mit atypischem Aussehen. Paramyeloblasten und Myeloblasten diesmal nur selten. Relativ viel atyp. Retikulumzellen, keine Tumorzellen.
Urteil: Nach wie vor kann man das Bild nur als eine Panmyelopathie bezeichnen.

1964:

Blutausstrich vom 26. 3. 64 (Beurteilung Prof. Dr. Trautmann):

Urteil (Auszug): Erhebliche Dyskrasie im Blutzellenapparat. Alle Zellstränge sind betroffen. Nicht nur die Zahl ist vermindert, auch morphologisch sind die Zellen pathologisch verändert. Einzelne Zellen lassen sich nicht einordnen und kommen wahrscheinlich aus dem lymphoretikulären Zellapparat. Keine Hinweise auf eine Leukose. Offenbar handelt es sich um eine Panmyelopathie.

Im Juli 1964 kommt die Patientin auf die II. Innere Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit (Leiter Prof. Dr. Pribilla). Zu dieser Zeit ist die Leber einen Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten, die Milz stößt gerade am Rippenbogen an, vergrößerte Lymphknoten sind nicht vorhanden. Erneut durchgeführte differenzierte Untersuchungen, einschließlich Enzymbestimmungen der Erythrozyten und neuere Untersuchungsmethoden mit radioaktivem Eisen, ergeben keine andere Diagnose (aplastisches Syndrom). Die Ätiologie der Krankheit bleibt unklar. Bluttransfusionen sind jetzt alle 1 - 2 Wochen nötig, außerdem erhält die Patientin Cortisonderivate, anabole Steroide und zur Infektionsprophylaxe Tetrazykline. Trotzdem kommt es infolge der jetzt vorhandenen Granulozytopenie immer wieder zu Fieberschüben, ohne daß, außer Aphthen in der Mundschleimhaut, größere Infekte gefunden werden. Bei einer Thrombozytenzahl von 41.000/cmm treten Ende November 1964 erstmals petechiale Hautblutungen an beiden Unterschenkeln auf.

1965:

Mitte Januar 1965 kommt Frau L. in sehr schlechtem Allgemeinzustand erneut ins Krankenhaus. In beiden Leistenbeugen tastet man walnuß-haselnußgroße, schmerzhafte Lymphknoten. Ein Lymphknoten wird exstirpiert; die aufgrund der Histologie (Prof. Dr. Kloos) gestellte Diagnose lautet: Retikulosarkom. Im Sternalpunktat (Beurteilung Frau Dr. Albrecht) finden sich jetzt viele großkernige Zellen, die nicht zu differenzieren sind und bei denen es sich möglicherweise um Tumorzellen, wahrscheinlich aber um Paraleukoblasten (Prof. Dr. Trautmann) handelt. Es kommt noch kurz vor dem Tode der Patientin zu einer ausgesprochenen "Leukozytose" von 77.000 Zellen/cmm. Die ausgeschwemmten

Zellen lassen sich nicht differenzieren; es sind einkernige, unreife Zellen, vom Aussehen der sog. Paraleukoblasten. Thrombozyten sind im peripheren Blut nicht mehr zu finden und die Patientin verstirbt infolge einer haemorrhagischen Diathese. Hämatologisch-cytologisch bietet sie das Bild einer akuten Paramyeloblastenleukämie (Prof. Dr. Trautmann). Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Diskussion: Schon zu Beginn, Jahre vor dem Tode, finden sich bei dem allgemeinen Bilde einer Panmyelopathie (ohne Lymphknotenvergrößerungen) im Mark und spärlicher im peripheren Blut in geringer Anzahl abartige Zellen, die den Verdacht auf Leukosezellen (Blasten) nahelegen. Später wird die Anämie hochgradig; es wird die Diagnose "aplastisches Syndrom" gestellt. Auch die Thrombozytenzahl sinkt sehr stark ab. Kurz vor dem Exitus Auftreten von Lymphknotenschwellungen. Histologisch: Retothelsarkom (Leistenbeugenlymphom). Cytologisch-hämatologisch: akute Blasten-Leukämie mit reichlicher Ausschwemmung von großen Paraleukoblasten ins Blut aus dem von ähnlichen Zellen dicht angefüllten Mark. Es hat also ein "Gestaltwandel" der Krankheit stattgefunden.

Auf die Frage, in welchem Zusammenhang mit der in diesem Falle zunächst diagnostizierten Panmyelopathie und im weiteren Verlaufe hervortretenden Paraleukoblastenleukose mit hohen Zellzahlen im peripheren Blut das vom Pathologen im letzten Krankheitsstadium in einem Leistenlymphknoten festgestellte Retothelsarkom steht - Folge der Erkrankung, Grundlage der Erkrankung? - kann im Rahmen der vorliegenden Dissertation, die sich mit der Frage des Lymphozytenverhaltens bei der Panmyelopathie beschäftigt, nicht eingegangen werden. Betreffend die Paramyeloblastenausschwemmung ins periphere Blut und die massive Anhäufung von Paramyeloblasten malignen Charakters im Sternalpunktat, die in den letzten Phasen der Erkrankung beobachtet wurde, sei jedoch eine Stelle aus dem Buche von R. SCHOEN und W. TISCHENDORF "Klinische Pathologie der Blut-

krankheiten" (Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1950) im Kapitel über die "myeloische Insuffizienz" erwähnt. Dort heißt es auf Seite 284:

> Die "frustrane kompensatorische Myeloblastose" kann dabei den letzten erfolglosen Regenerationsversuch des Organismus bei der aplastischen Anämie darstellen und darf nicht einer "Myeloblastenleukämie" gleichgestellt werden.

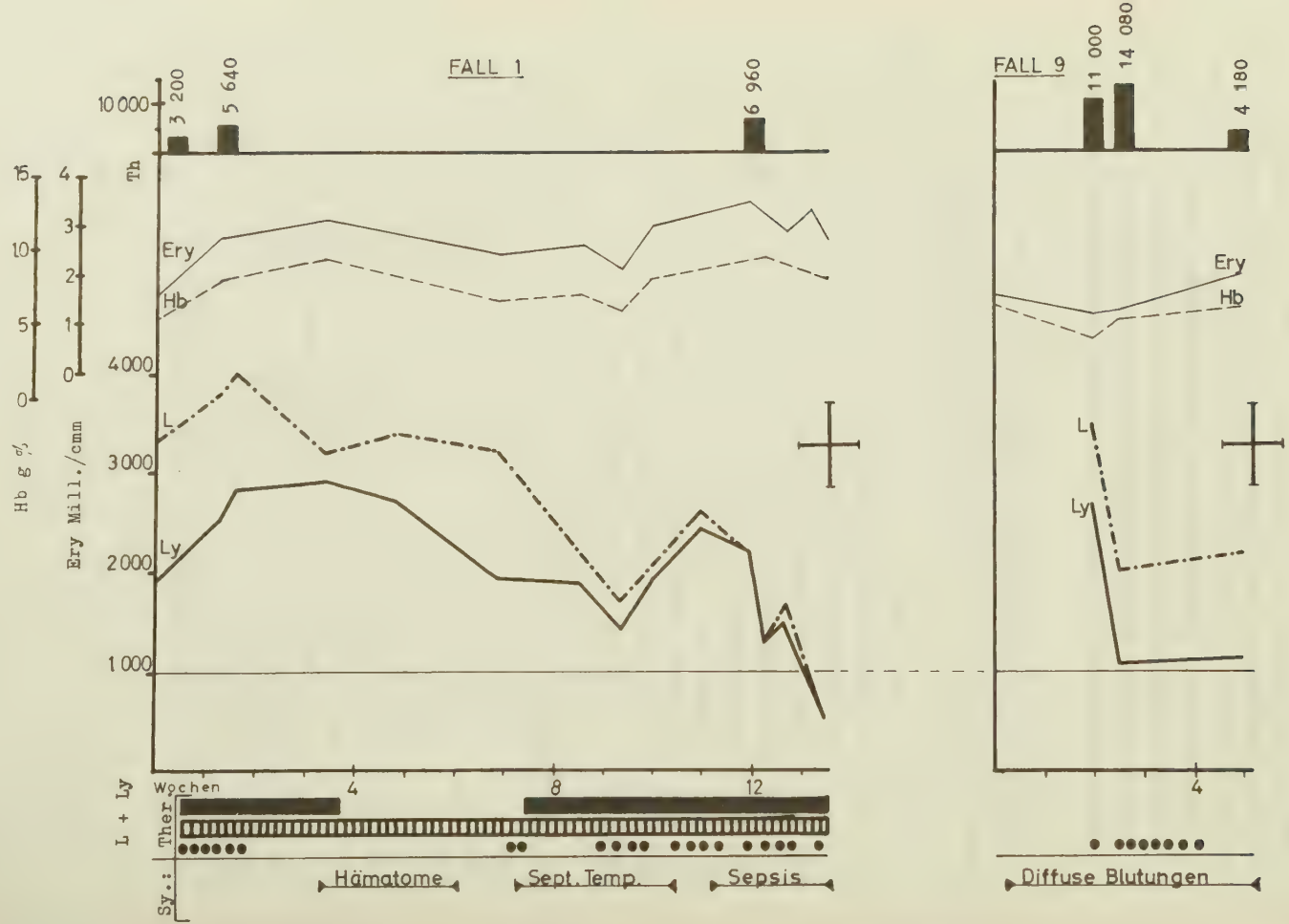
6. Graphische Darstellungen der Blutbilder

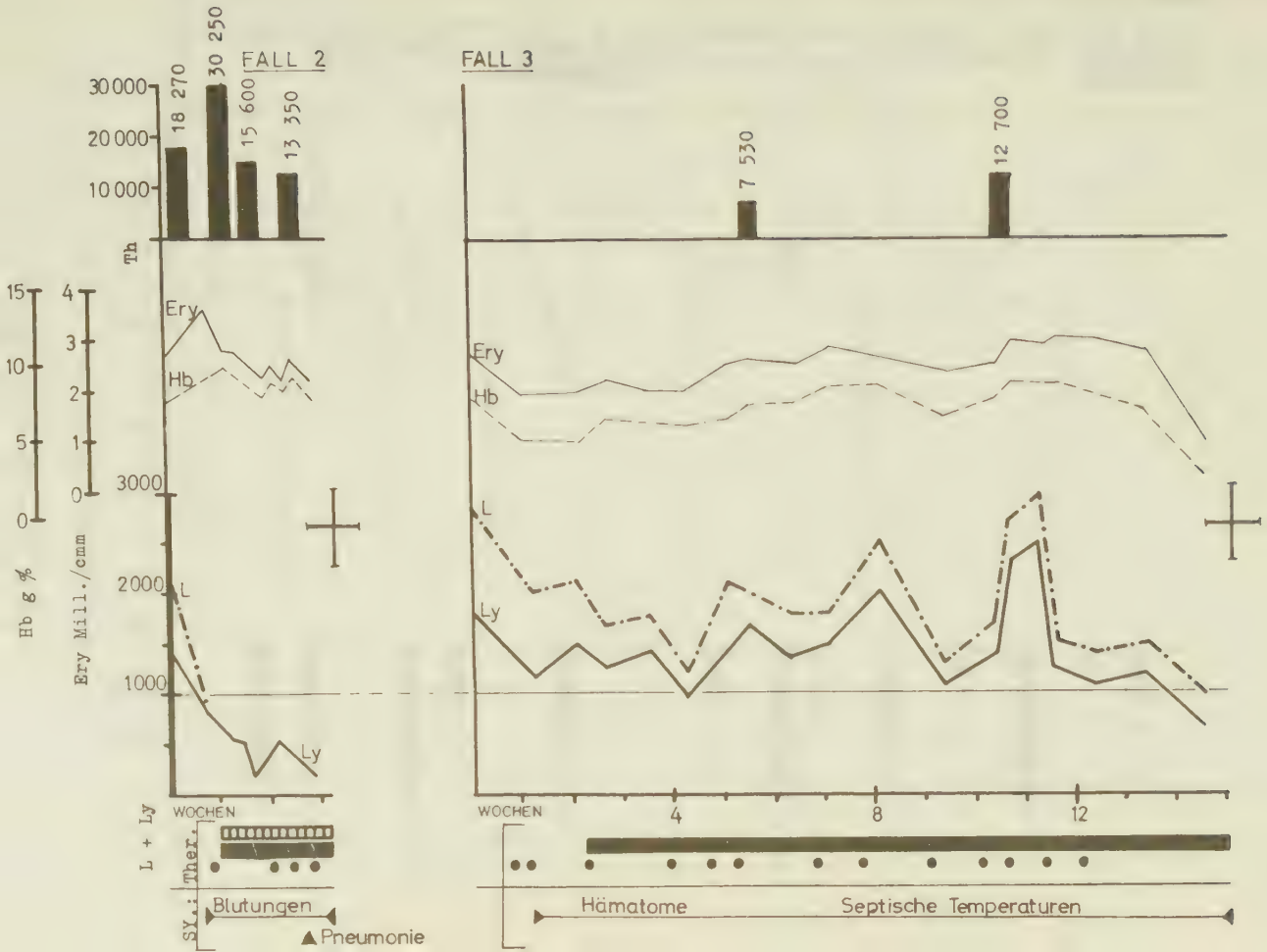
Erklärung der in den Abbildungen verwendeten Abkürzungen und Zeichen:

L	= Leukozyten
Ly	= Lymphozyten (absolut)
Th	= Thrombozyten
Ery	= Erythrozyten (Mill./cmm)
Hb	= Hämoglobin (in g %)
Sy	= Symptome
Ther	= Therapie
•	= Bluttransfusion à 400 ml
▬▬	= Antibiotika und Chemotherapeutika
▥▥▥	= Cortison und Cortisonderivate

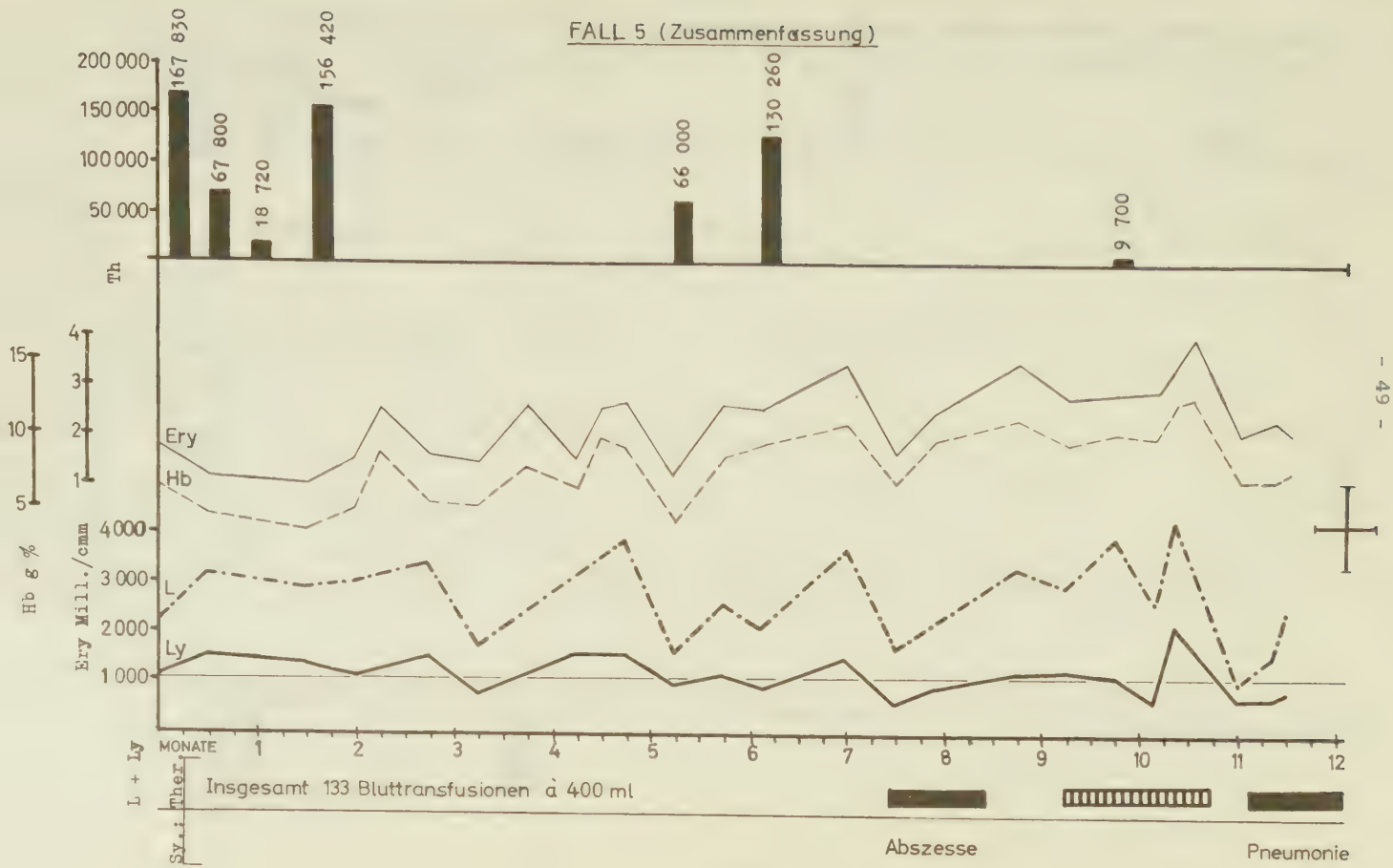
Seitenzahlen der aufgeführten Fälle:

Fall 1	Seite 46	Fall 11	Seite 54
Fall 2	Seite 47	Fall 12	Seite 55
Fall 3	Seite 47	Fall 13	Seite 55
Fall 4	Seite 48	Fall 15	Seite 56
Fall 5	Seite 49	Fall 16	Seite 57
Fall 6	Seite 50	Fall 17	Seite 58
Fall 7	Seite 51	Fall 18	Seite 59
Fall 8	Seite 52	Fall 19	Seite 60
Fall 9	Seite 46	Fall 20	Seite 58
Fall 10	Seite 53		

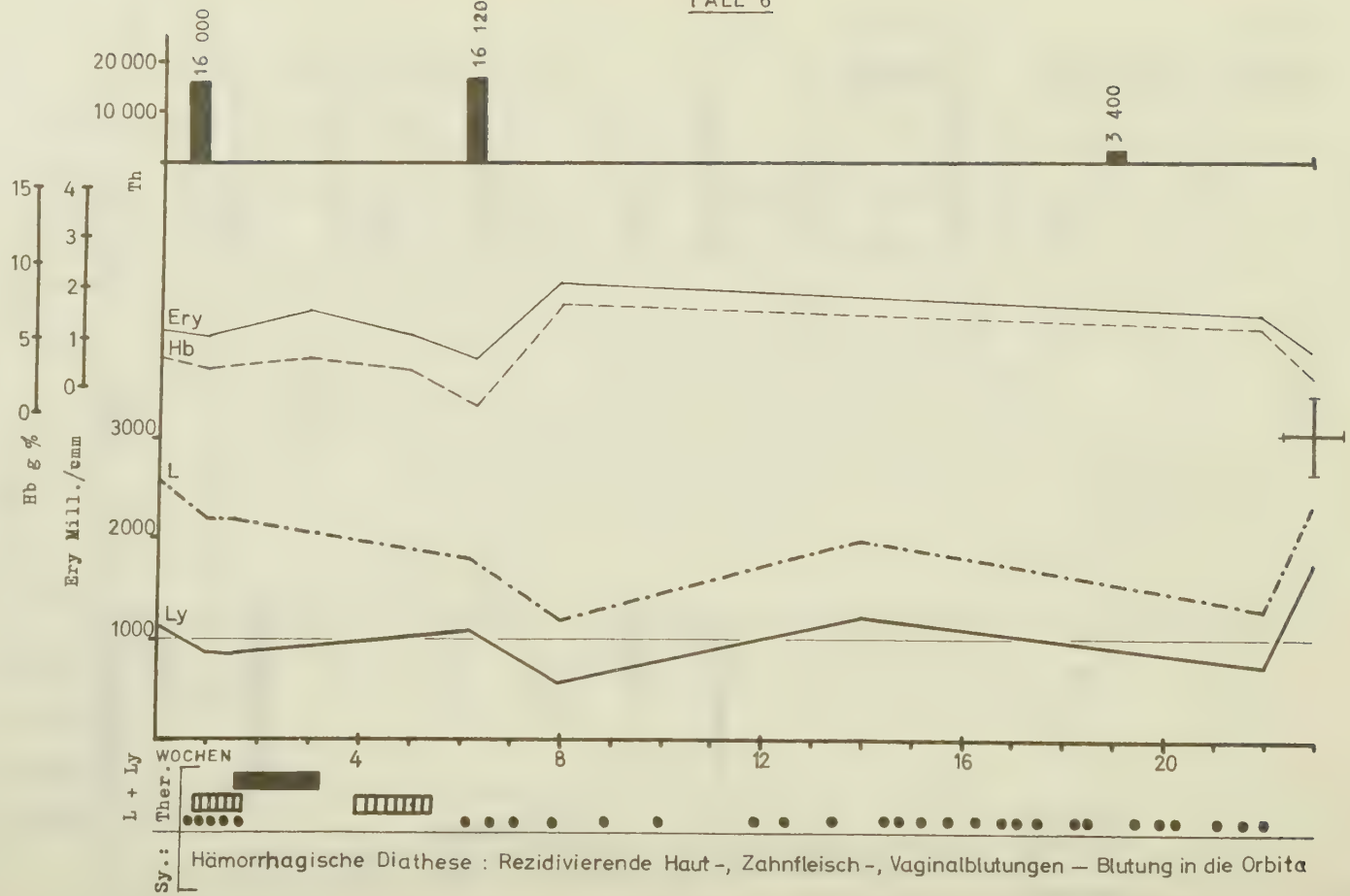

FALL 1
FALL 9
10 000
3 200
5 640
6 960
11 000
14 080
4 180
Th
Ery
Hb
L
Ly
Hb g %
Ery Mill./cmm
4000
3000
2000
1000
Wochen
4
8
12
L + Ly
Ther
Sy.:
Hämatome
Sept. Temp.
Sepsis
Diffuse Blutungen


FALL 2
FALL 3
18 270
30 250
15 600
13 350
7 530
12 700
30000
20000
10000
Th
Ery
Hb
L
Ly
Hb g %
Ery Mill./cmm
3000
2000
1000
WOCHEN
4
8
12
L + Ly
Ther.
SY.:
Blutungen
Pneumonie
Hämatome
Septische Temperaturen

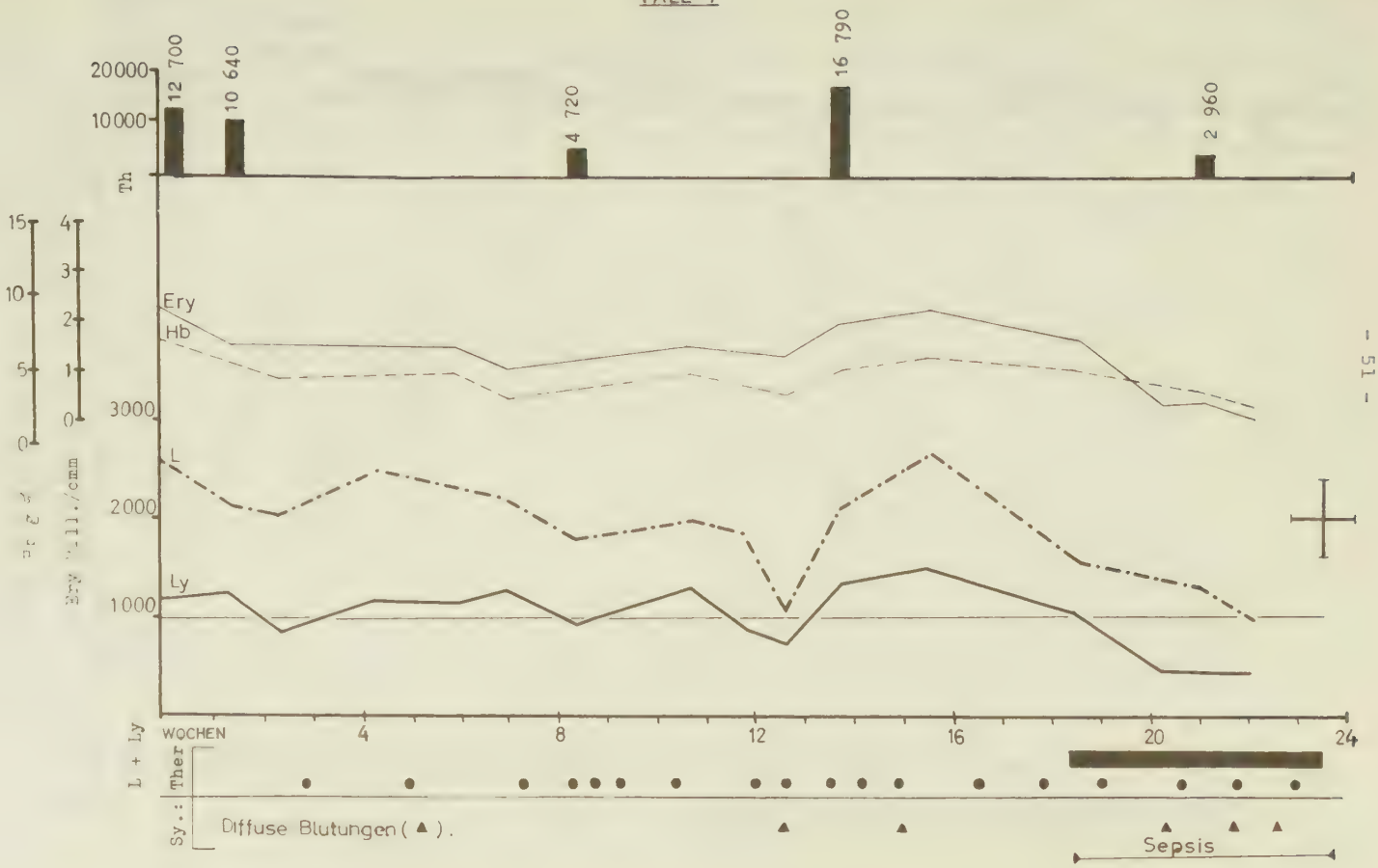
FALL 4
Hb g %
Ery Mill./cmm
Th
Ery
Hb
Ly
L + Ly
Ther
WOCHEN
Hämatome:
Pneumonie
28 260
19 800
32 780
12 880
22 680
12 420
2 760
30 000
23 100
6 380
33 000
5 850
10 600
3 Wochen ambulante Kontrolle
4 Wochen ambulante Kontrolle
3 Wochen ambulante Kontrolle
12 Wochen ambulante Kontrolle
3 Wochen ambulante Kontrolle
5 Wochen ambulante Kontrolle


FALL 5 (Zusammenfassung)
200 000
150 000
100 000
50 000
Th
167 830
67 800
18 720
156 420
66 000
130 260
9 700
15
10
5
Hb g %
4
3
2
1
Ery
Hb
4 000
3 000
2 000
1 000
Ery Mill./cmm
L
Ly
L + Ly
MONATE
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Sy. ther
Insgesamt 133 Bluttransfusionen à 400 ml
Abszesse
Pneumonie

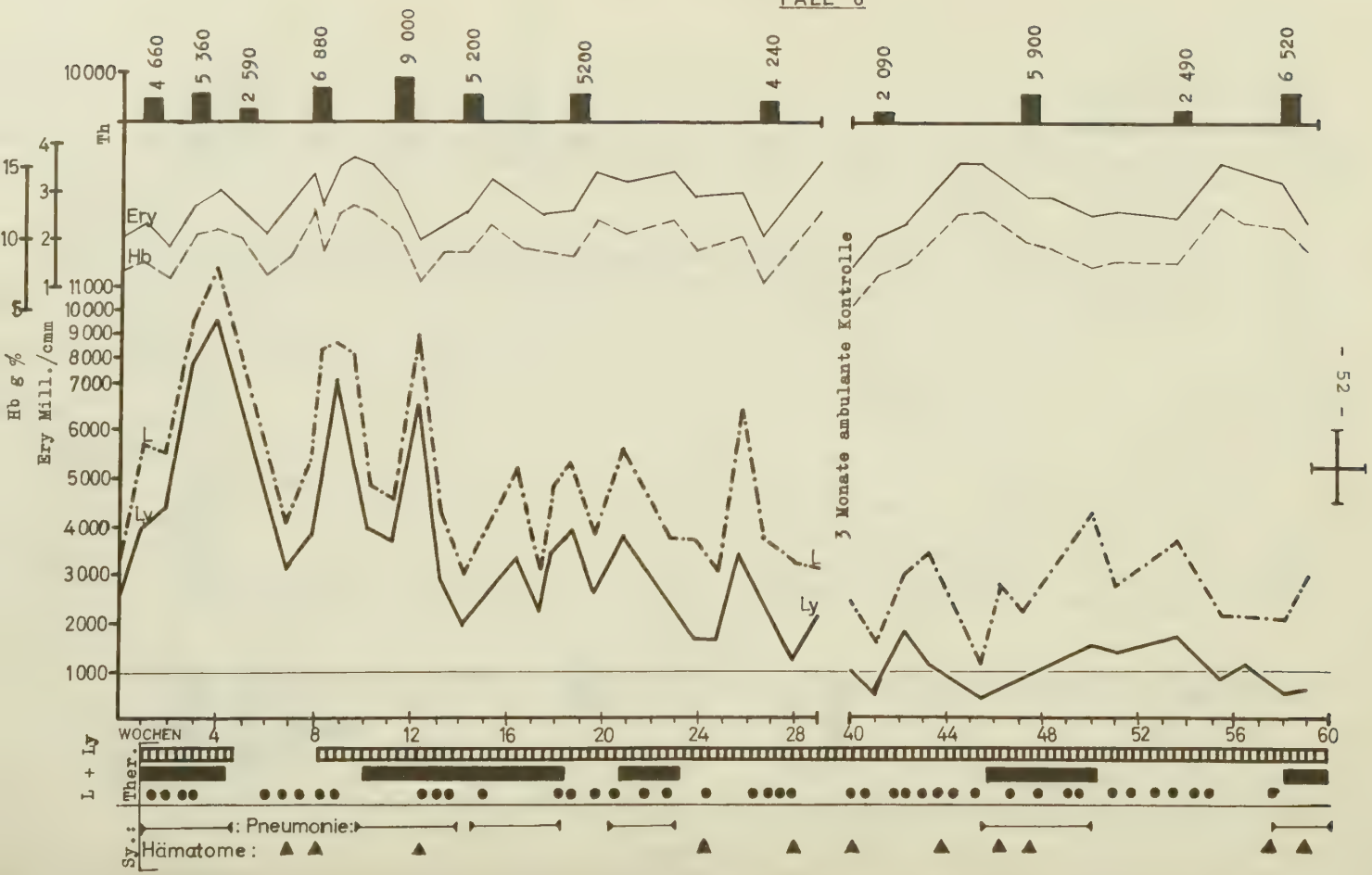
FALL 6


16 000
16 120
3 400
20 000
10 000
Th
15
10
5
0
4
3
2
1
0
Hb g %
Ery Mill./cmm
Ery
Hb
3000
2000
1000
L
Ly
WOCHEN
4
8
12
16
20
L + Ly
Ther.
Sy.:
Hämorrhagische Diathese : Rezidivierende Haut-, Zahnfleisch-, Vaginalblutungen — Blutung in die Orbita

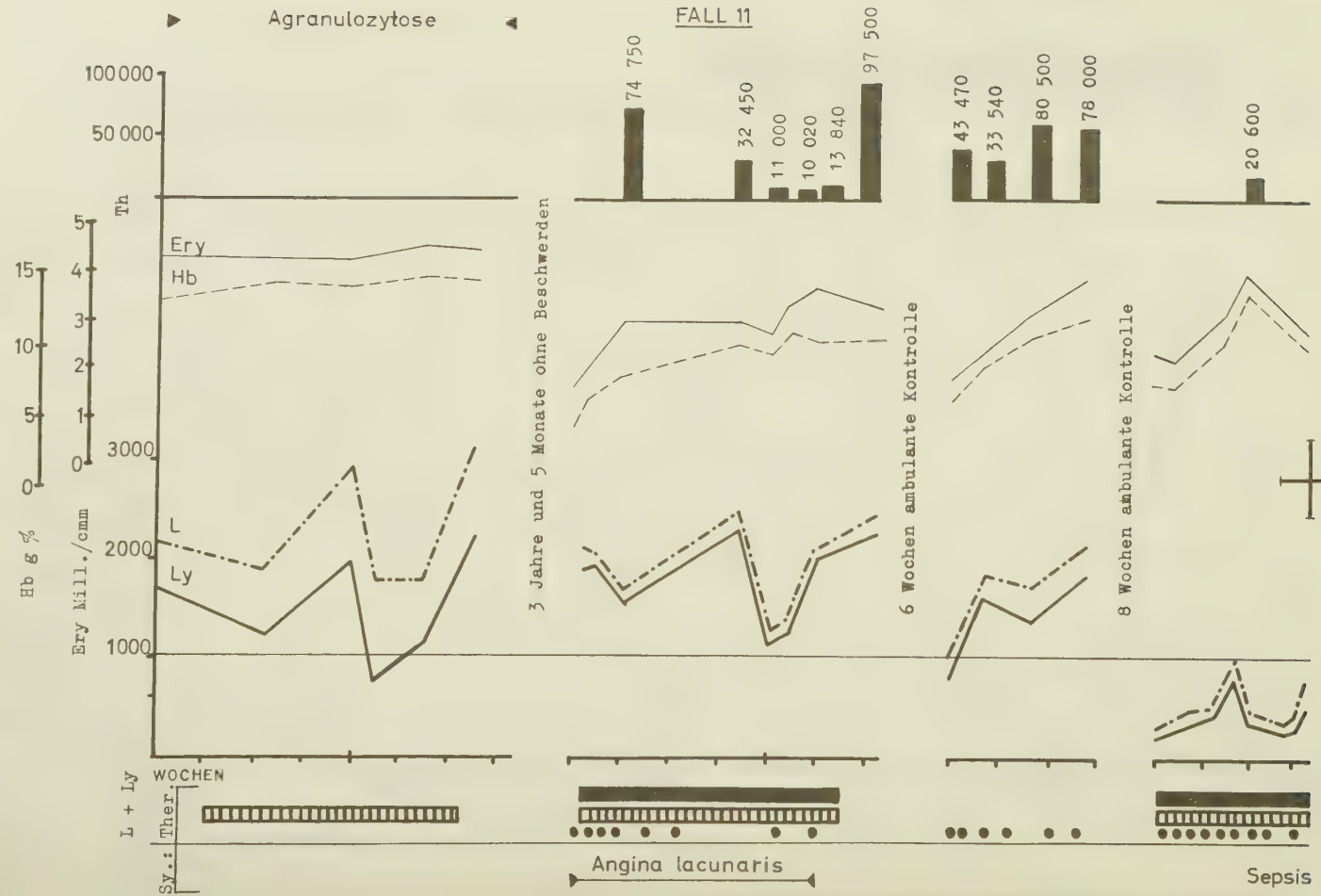
FALL 7

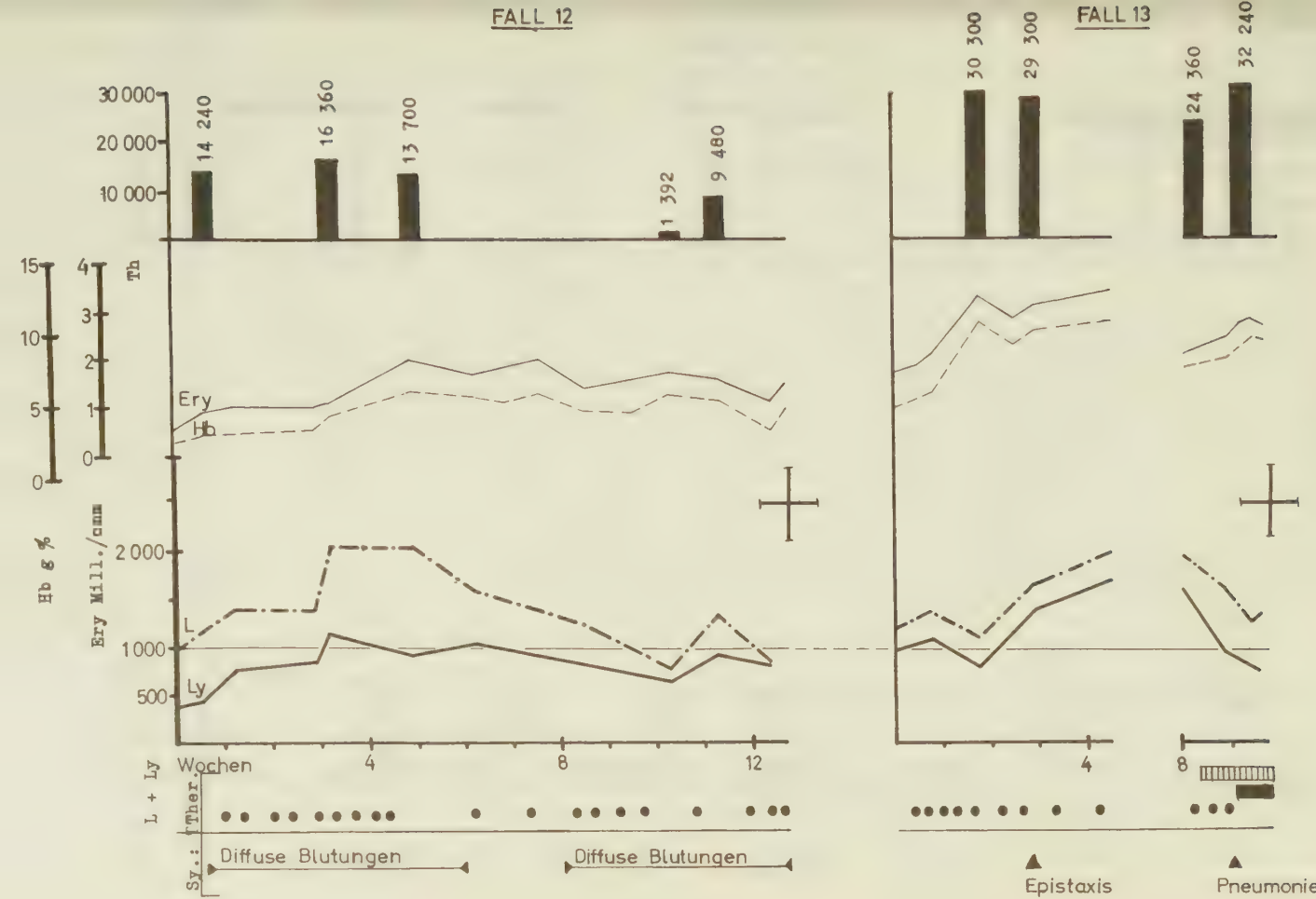

20000
10000
Th
12 700
10 640
4 720
16 790
2 960
15
10
5
0
4
3
2
1
0
Ery
Hb
3000
2000
1000
Ly
WOCHEN
4
8
12
16
20
24
L + Ly
Ther
Sy.:
Diffuse Blutungen (▲).
Sepsis

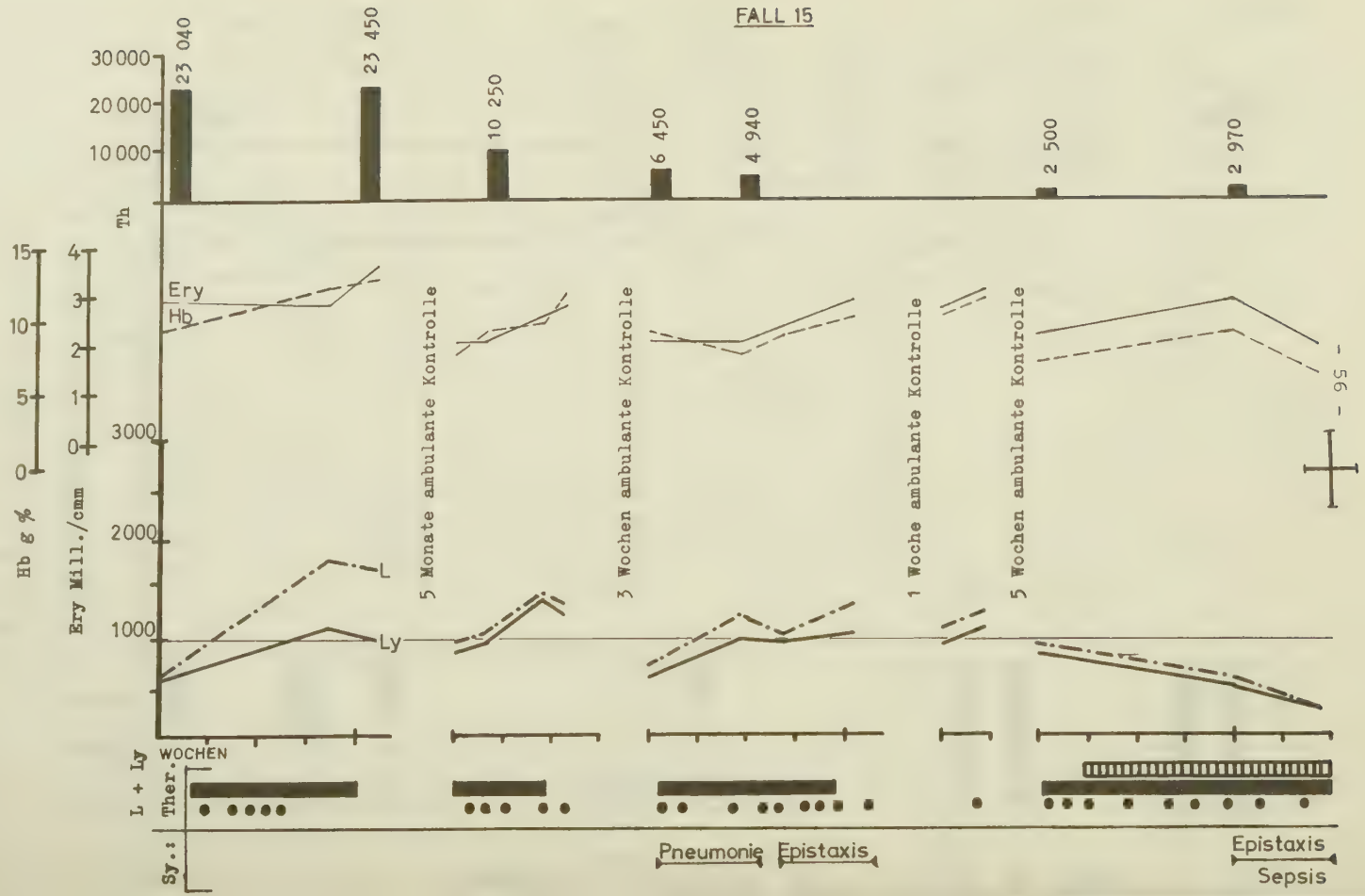
FALL 8


4 660
5 360
2 590
6 880
9 000
5 200
5200
4 240
2 090
5 900
2 490
6 520
Th
Ery
Hb
Hb g %
Ery Mill./cmm
L
Ly
3 Monate ambulante Kontrolle
- 52 -
WOCHEN
L + Ly
Ther.
Sy.:
: Pneumonie:
Hämatome :

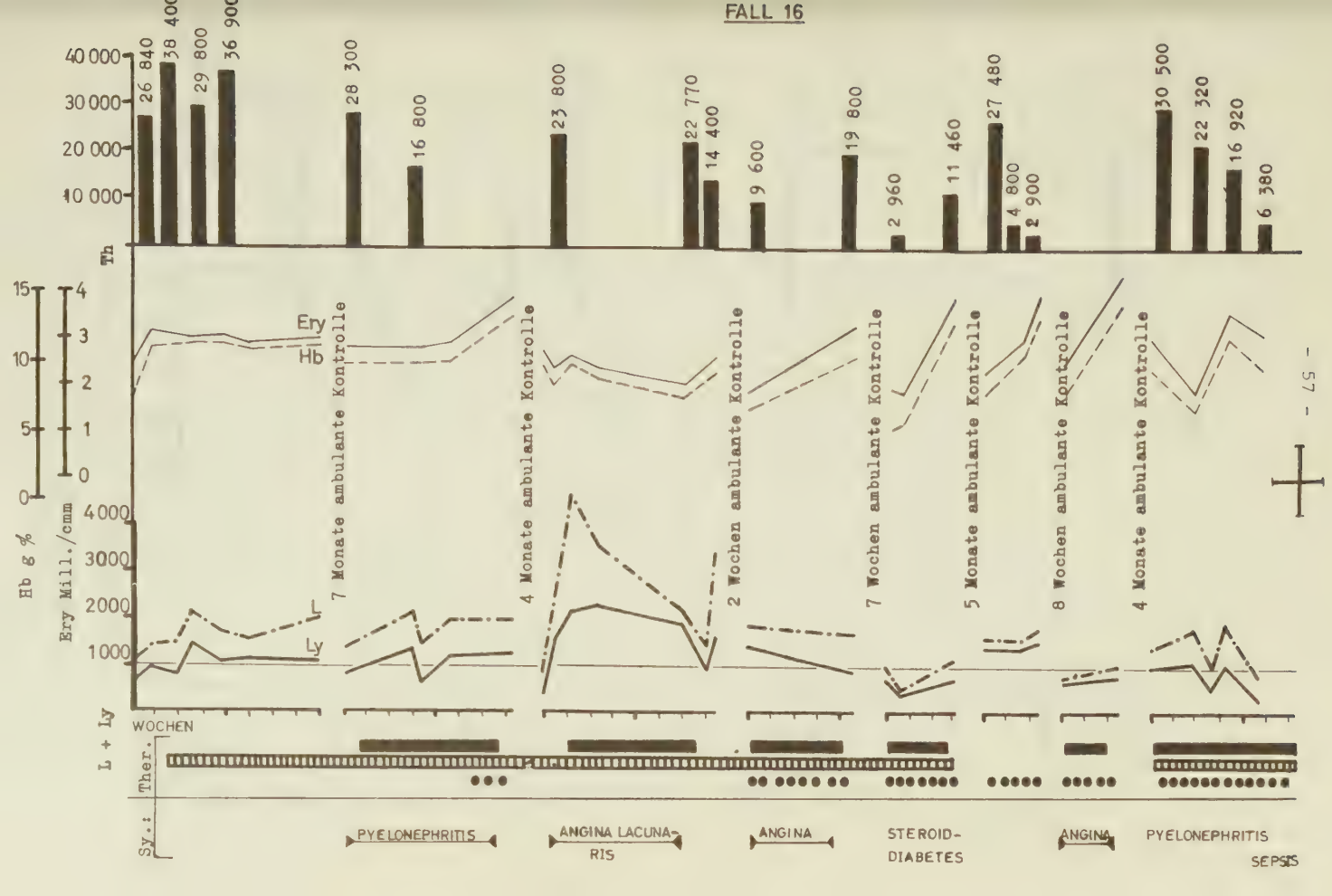
FALL 10
Thrombozyten:
252 000
220 000
326 430
78 430
29 520
30 880
Ery
Hb
L
Ly
Hb g %
Ery Mill./cmm
WOCHEN
L + Ly
Thr.
Sy.:
Diffuse Blutungen
4 Wochen ambulante Kontrolle

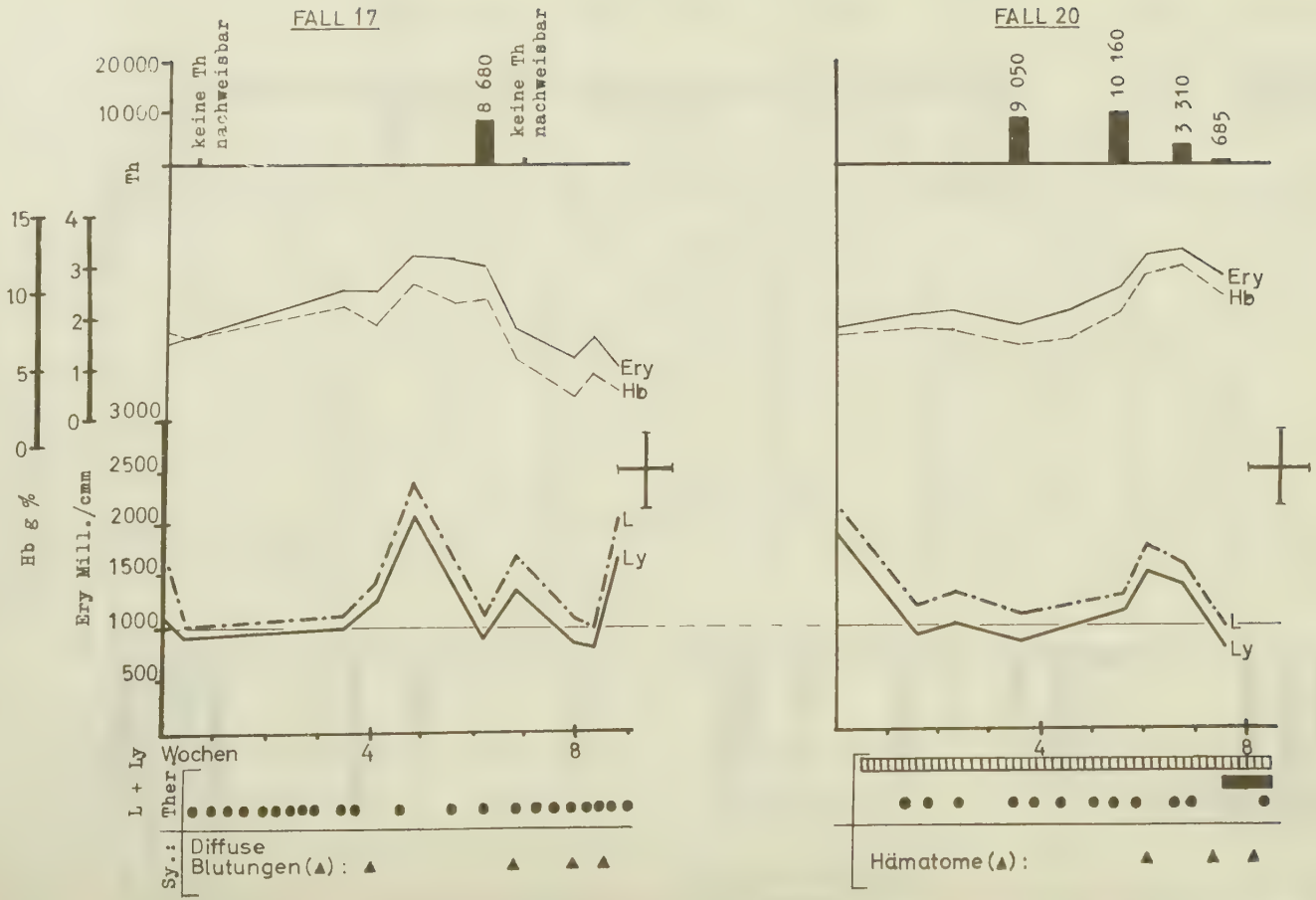

Agranulozytose
FALL 11
100 000
50 000
Th
74 750
32 450
11 000
10 020
13 840
97 500
43 470
33 540
80 500
78 000
20 600
Ery
Hb
L
Ly
3000
2000
1000
Hb g %
Ery Mill./cmm
3 Jahre und 5 Monate ohne Beschwerden
6 Wochen ambulante Kontrolle
8 Wochen ambulante Kontrolle
WOCHEN
L + Ly
Ther
Sy.:
Angina lacunaris
Sepsis

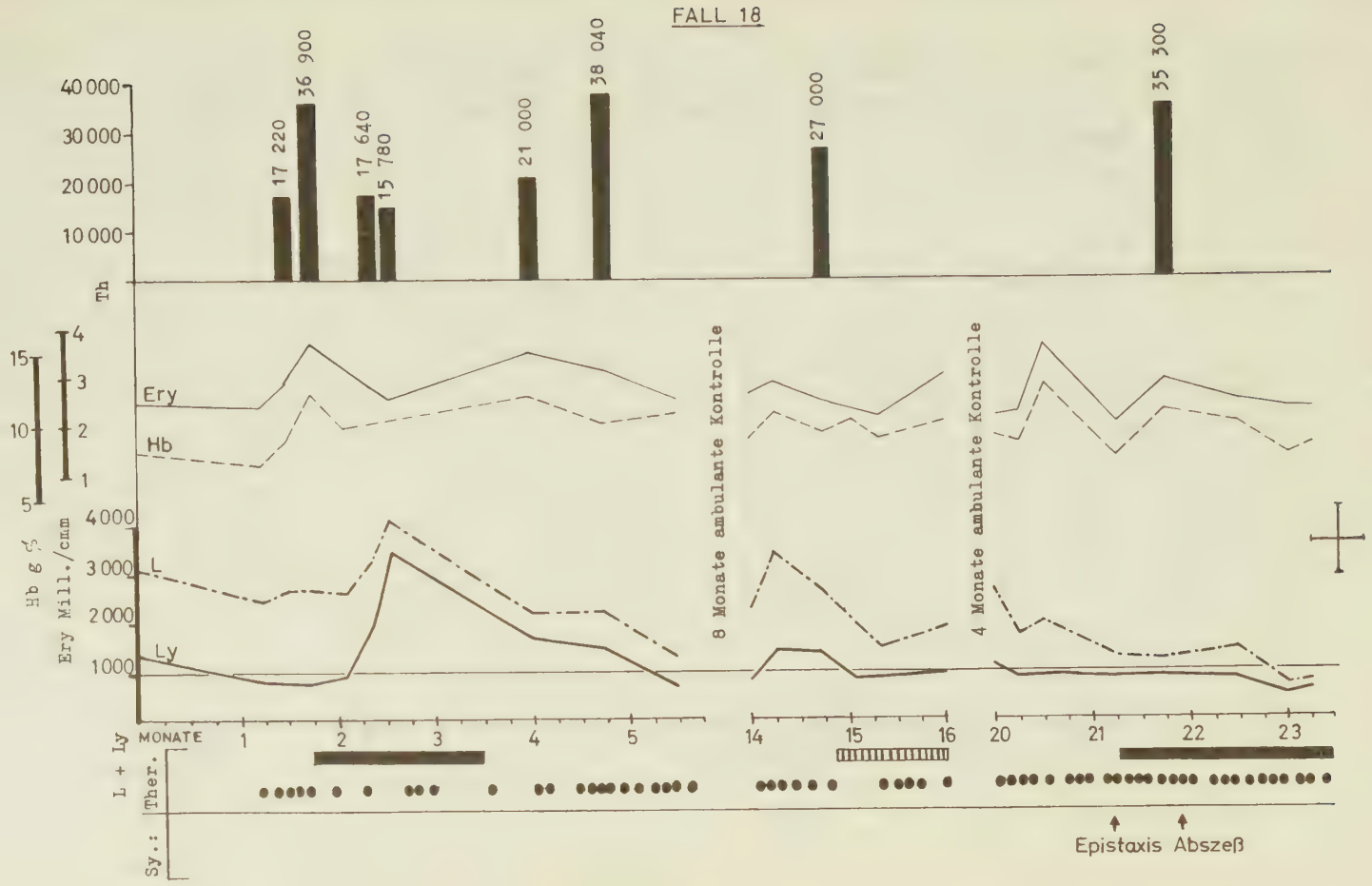

FALL 12
FALL 13
30 000
20 000
10 000
14 240
16 360
13 700
1 392
9 480
30 300
29 300
24 360
32 240
15
10
5
0
4
3
2
1
0
Th
Ery
Hb
Hb g %
Ery Mill./cmm
2 000
1000
500
L
Ly
Wochen
4
8
12
4
8
L + Ly
Ther.
Sy.:
Diffuse Blutungen
Diffuse Blutungen
Epistaxis
Pneumonie


FALL 15
30 000
20 000
10 000
Th
23 040
23 450
10 250
6 450
4 940
2 500
2 970
15
10
5
0
Hb g %
4
3
2
1
0
Ery Mill./cmm
3000
2000
1000
Ery
Hb
L
Ly
5 Monate ambulante Kontrolle
3 Wochen ambulante Kontrolle
1 Woche ambulante Kontrolle
5 Wochen ambulante Kontrolle
- 56 -
WOCHEN
L + Ly
Ther.
Sy.:
Pneumonie
Epistaxis
Epistaxis
Sepsis

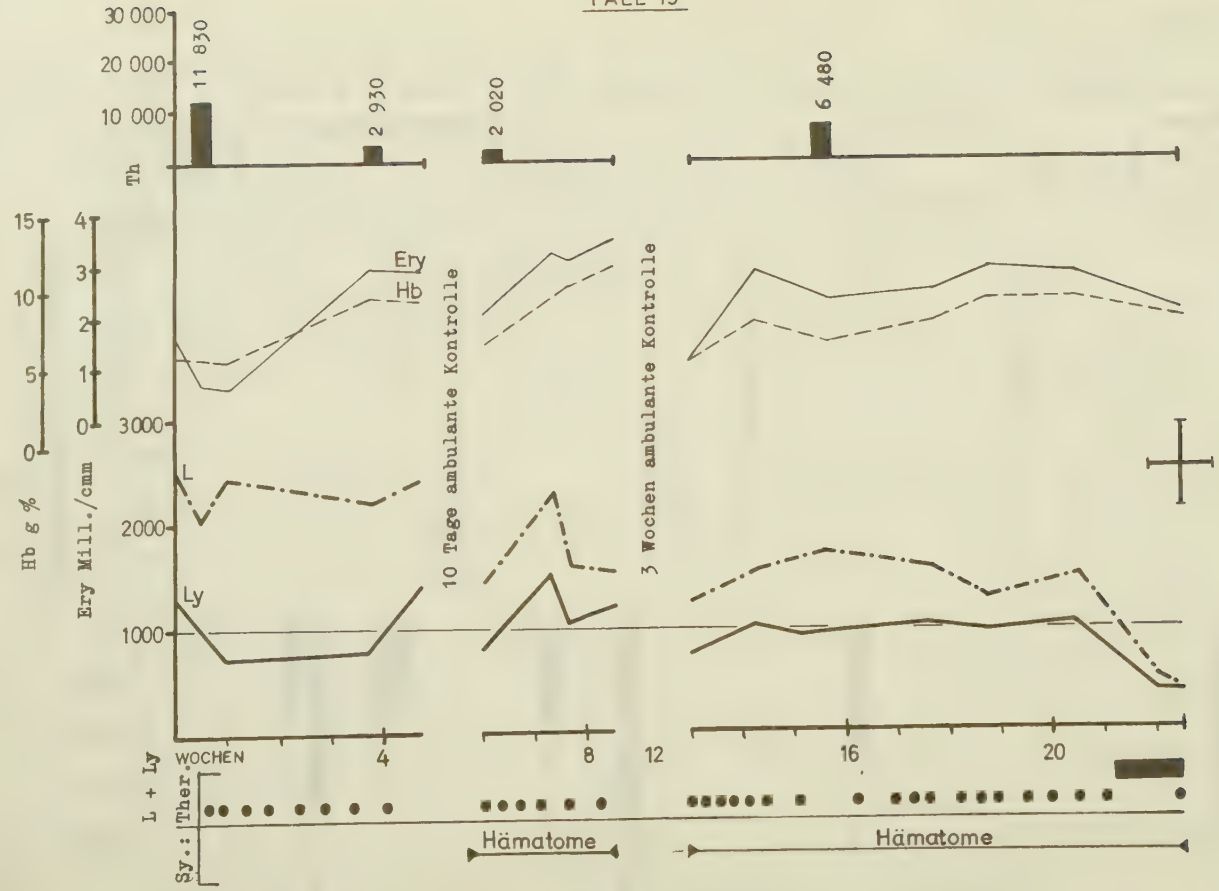
FALL 16


40 000
30 000
20 000
10 000
Th
26 840
38 400
29 800
36 900
28 300
16 800
23 800
22 770
14 400
9 600
19 800
2 960
11 460
27 480
4 800
2 900
30 500
22 320
16 920
6 380
Ery
Hb
Hb g %
Ery Mill./cmm
15
10
5
0
4
3
2
1
0
4000
3000
2000
1000
L
Ly
L + Ly
7 Monate ambulante Kontrolle
4 Monate ambulante Kontrolle
2 Wochen ambulante Kontrolle
7 Wochen ambulante Kontrolle
5 Monate ambulante Kontrolle
8 Wochen ambulante Kontrolle
4 Monate ambulante Kontrolle
WOCHEN
Ther.
Sy.:
PYELONEPHRITIS
ANGINA LACUNARIS
ANGINA
STEROID-DIABETES
ANGINA
PYELONEPHRITIS
SEPSIS


FALL 17
FALL 20
keine Th nachweisbar
8 680
keine Th nachweisbar
9 050
10 160
3 310
685
Th
20000
10000
Ery
Hb
Hb g %
Ery Mill./cmm
15
10
5
0
4
3
2
1
0
3000
2500
2000
1500
1000
500
L
Ly
Wochen
4
8
L + Ly
Ther
Sy.:
Diffuse Blutungen (▲) :
Hämatome (▲) :


FALL 18
40 000
30 000
20 000
10 000
Th
17 220
36 900
17 640
15 780
21 000
38 040
27 000
35 300
15
10
5
Hb g %
4
3
2
1
Ery Mill./cmm
Ery
Hb
4000
3000
2000
1000
L
Ly
8 Monate ambulante Kontrolle
4 Monate ambulante Kontrolle
MONATE
1
2
3
4
5
14
15
16
20
21
22
23
L + Ly
Ther.
Sy.:
Epistaxis
Abszeß

FALL 19


30 000
20 000
10 000
Th
11 830
2 930
2 020
6 480
15
10
5
0
Hb g %
4
3
2
1
0
Ery Mill./cmm
3000
2000
1000
Ery
Hb
L
Ly
10 Tage ambulante Kontrolle
3 Wochen ambulante Kontrolle
WOCHEN
4
8
12
16
20
L + Ly
Ther.:
Sy.:
Hämatome
Hämatome

Zusammenfassung

Die Arbeit ist in 3 Teile aufgeteilt. Im ersten Teil wird allgemein über die Panmyelopathie berichtet und diese in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Die prim. Form entsteht ohne daß eine Ursache für die Erkrankung bekannt ist, bei der sekundären Form kennt man die möglichen Ursachen der Panmyelopathie. Da in der Literatur nur wenige und sich zum Teil widersprechende Angaben über das Verhalten der Lymphozyten bei der Panmyelopathie gemacht werden, sind im zweiten Teil die wichtigsten Daten über diese Zellart zusammengefaßt und neuere Ansichten über die Funktion und die Eigenschaften der Lymphozyten besprochen. Der dritte Teil berichtet über 46 Fälle von Panmyelopathie, die sich in 24 primäre und 22 sekundäre Formen aufteilen. Die Krankheit wird hinsichtlich der Geschlechts- und Alterverteilung, der Krankheitsdauer, ihrer Symptomatik und ihrer Knochenmarksbefunde näher untersucht. Aus den Krankheitsverläufen von 19 Patienten, die an einer primären Panmyelopathie verstarben, sind die Schwankungen der einzelnen Zellelemente im peripheren Blut graphisch dargestellt. Dabei zeigte sich, daß neben den im Knochenmark gebildeten Zellen auch die Lymphozyten schon zu Beginn der Erkrankung bei 16 von 19 Patienten deutlich vermindert sind. Die Bezeichnung PANZYTOPENIE wäre für diese Fälle zutreffend. Dieser Befund widerspricht den in der Literatur gemachten Angaben, wonach die Lymphozyten nicht oder erst im Endstadium der Erkrankung vermindert sein sollen. Schließlich wird auf die angeblich guten Erfolge der Milzexstirpation bei aplastischer Anämie eingegangen. Bei den hier untersuchten Fällen von Panmyelopathie bzw. Panzytopenie ist die Splenektomie kontraindiziert.

Literaturverzeichnis

1. ADAMS, E. B.: Aplastic anemia. Review of 27 cases. Lancet I (1951), 657

2. BEGEMANN, H.: Zur Physiologie und Pathologie des lymphat. Systems. Pro Medico 443, Dez. 1951

3. BEGEMANN, H., HARWERTH, H.-G.: Praktische Hämatologie, Stuttgart (1959), 3

4. BRAUNSTEINER, H., PÄRTAN,J.,THUMB,N.: Studies on Lymphocytic Function Blood 13 (1958), 417

5. BRAUNSTEINER, H., HÖFER,R.,SAILER,S.: Der Lymphozyt. Dtsch. Med. Wschr. 15 (1961), 725

6. BRAUNSTEINER, H., DIENSTL,F.,SAILER,S.: Das Lymphozytenproblem. Med. Klin. 16 (1963), 652

7. BUTZENGEIGER, K. H.: Die Panmyelophthise und verwandte Zustände der Knochenmarks-insuffizienz. Erg. d. Inn. Med. u. Kinderheilk., N.F. Bd. 4 (1953), 257

8. CODWELL, R. H., PHIZACKERLEY,P.J.R., PYKE, D. A.: Constitutional anemia (Fanconi's syndrome) and leukemia in two brothers, Blood 10 (1955), 788

9. DREYFUS, B.: Sur les étiologies dissimulées de certaines pancytopénies chroniques idiopathiques. Le Sang 29 (1958), 91

10. EHRLICH, Paul: Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Ann. 13 (1888), 300

11. EVERETT,N.B., REINHARDT,W.O.,YOFFEY,J.M.: The Appearance of Labelled Cells in the Thoracic Duct Lymph of the Guinea Pig after the Administration of Tritiated Thymidine. Blood 15 (1960), 82

12. FANCONI, G.: Familiäre, infantile, perniziosa-artige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). Jahrb. f. Kinderheilk. 117 (1927), 257

13. FICHTELIUS, K. E.: Biphasic appearance in the blood of radioactively labelled lymphocytes. Acta haemat. 17 (1957), 99

14. FRANK, E.: Aleukia haemorrhagica, aplastische (aregenerative) Anämie, Panmyelophthise. Berl. klin. Wschr. II (1915), 961 und 1.062

15. GLANZMANN, E., RINIKER, P.: Essentielle Lymphozytophthise. Wien. Med. Wschr. 1 (1950), 35

16. GROSS, R.: Pathologie und Klinik der Lymphozytopoese. Dtsch. Med. J., 14 (1963), 319

17. GRUNDMANN, E.: Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Zytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Entzündung, sowie nach Cortison- und DOCA- Gaben. Beitr. path. Anat. 119 (1958), 377

18. GRUNDMANN, E.: Der morphologische Nachweis von zwei Lymphozytensystemen beim Menschen. Klin. Wschr. 37 (1959), 941

19. HANSEN, H. G.: Panmyelopathie im Kindesalter. Internist. Praxis 3 (1963), 527

20. HEILMEYER, L., BEGEMANN, H.: Die Panmyelopathien (Panmyelophthise, aplastische Anämie, Aleukia haemorrhagica). Lehrbuch der Inn. Med., Hrsg. L. Heilmeyer. Berlin-Göttingen-Heidelberg. 2. Aufl. (1961), 445

21. HEILMEYER, L. HITTMAIR, A. (Hrsg): Handbuch der gesamten Hämatologie. München-Berlin-Wien. 5 Bände (1957 - 1963)

22. HENNEMANN, H. H., ZYLKA, W., MEWENKAMP, O.: Die Panmyelopathie als Erscheinungsform der Knochenmarksdysplasie. Medizinische II, Stuttg. (1959), 1340

23. HIERONYMI, G., SANDKÜHLER, St.: Knochenmarksinsuffizienz, 11 Jahre nach Thorotrastapplikation. Dtsch. Arch. Klin. Med. 200 (1953) 561

24. HILL, M., JACKUBICKOVA, J.: Intercellular passage of DNA as revealed in bone marrow autoradiographs. Exp. Cell. Res. 26 (1926), 541

25. HOFF, F.: Myeloische Insuffizienz. Z. Klin. Med. 140 (1941), 128

26. HUBER, H.: Stammbaumuntersuchungen bei Panmyelophthisekranken. Klin. Wschr. II, 18 (1939), 1145

27. ITELSON, J.: Das Problem der Lymphozyten. Le Sang 3 (1952), 239

28. KARAUS, B.: Untersuchungen der Lymphozyten im peripheren Blut bei inneren Erkrankungen. Inaug. Diss. Berlin, Juli 1961

29. KLIMA, R.: Grundlagen für eine Neuordnung der Hämatologie zellulärer Reaktionen im lymphatischen Apparat. Wien. Zeitschr. Inn. Med. 33(1952), 125

30. KLIMA, R., BEYREDER, J.: Zum Problem der Antikörperbildung im lymphatischen Apparat. Wien. Klin. Wschr. 67 (1955), 714

31. KLIMA, R.: Im Handbuch der gesamten Hämatologie (siehe 21.) Bd. I, 632

32. KOMIYA, E.: Die zentralnervöse Regulation des weißen Blutbildes. G. Thieme, Stuttgart, 1956

33. KUHNKE, E.: Das normale weiße Blutbild. Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957), 773

34. LANDSTEINER, K., CHASE, M. W.: Experiments on transfer of cutaneous sensivity to simple compounds. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 49 (1942), 688

35. LANGE, R.D., WRIGHT, S. W., TOMONAGA, M., KURASAKI,H.,MATSOUKE, S., MATSUNAGA, H.: Refractory Anemia Occuring in Survivors of the Atomic Bombing in Nagasaki, Japan. Blood 10 (1955), 312

36. LAWKOWICZ, W.,u.I. KRZEMINSKA-LAWKOWICZ.: Differentialdiagnose hämatologischer Erkrankungen Thieme, Stuttgart 1965

37. LEROY, G. V.: Hematologie of Atomic Bomb Casualities. Arch. int. Med. 86 (1951), 691

38. LE SANG Hrsg. ÉMILE-WEIL, P., CHÉVALLIER, P.: Le Sang 29 (1958), 89

39. MANNICK, J. A., EGDAHL, R. H.: Ribonucleic acid in "transformation" of Lymphoid cells. SCIENCE 137 (1962), 976

40. MASSHOFF, W., FROSCH, B.: Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten. Virch. Arch.path.Anat. 331 (1958),666

41. MOESCHLIN, S., WAGNER, K.: Agranulocytosis due to the occurence of leukocyte-agglutinins. Acta haemat. 8, Basel (1952), 29

42. MOESCHLIN, S.: Autoaggressionskrankheiten Acta haemat. 18 (1957), 13

43. MOHLER, D. N., LEAVELL, B.S.: Aplastic Anemia. An Analysis of 50 cases. Ann.int.Med. 49 (1958), 326

44. OSGOOD, E. E.: Number and distribution of human hemic cells. Blood 9 (1954), 1141

45. OTTESEN, J.: On the age of human white cells in peripheral blood. Acta physiol. Scand. 32 (1954), 75

46. PAPPENHEIM, A.: Fol. haemat. 8, Leipzig (1908)

47. PORTER, K. A., Transformation of adult allogeneic small lymphocytes after transfusion in newborn rats. J. Exp. Med. 115 (1962), 997

48. RIEKE, W.O.: The in vivo reutilization of lymphocytic and sarcoma DNA by cells growing in the peritoneal cavity. J. Cell. Biol. 13 (1962), 205

49. RINGERTS, N., ADAMSON, C. A.: The Lymph-Node-Response to various Antigens. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Suppl. 86.E. Juar Munksgaard - Copenhagen (1950), 62

50. ROHR, K.: Familial Panmyelophthisis. Fanconi Syndrome in adults. Blood 4 (1949), 130

51. ROHR, K.: Die komplementär-polare Wirkungsweise des myeloischen und lymphatischen Blutbildungsorgans. Acta haemat. 18 (1961), 1

52. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart, 3. Aufl. (1961), 283

53. SACCHETTI, C., SALVIDIO, E.: The biological activities of bone marrow granulopoiesis in experimental leucopenias. Acta haemat. 17 (1957), 210

54. SCHILLING, V.: Über die praktische Auswertung der Lymphozyten im Blutbild. Medizinische 36 (1954), 1209

55. SCHOEN, R., TISCHENDORF, W.: Klinische Pathologie der Blutkrankheiten. Stuttgart (1950), 488

56. SCHULTEN, H.: Knochenmarksinsuffizienz. In Handbuch der gesamten Hämatologie (siehe 21.). Bd. 4/II (1963).

57. SCHULTEN, H.: Die aplastische Anämie oder Panmyelopathie. In Lehrb. d. Inn. Med. Hrsg.H.DENNIG Stuttgart, 1961, Bd. 1, 396

58. SCHRÖDER, K.: Inaug. Diss., Freiburg 1960

59. SEITZER, K., SANDMÜHLER, St.: Über die Phagozytosefähigkeit der Lymphozyten. Dtsch.Arch.Klin.Med. 198 (1951), 612

60. STOLBA, K. C.: Effects of calcium deficiency and pyridoxin deficiency on thymic atrophy (accidental involution). Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. N. Y. 62 (1946), 90

61. SUNDBERG, R. D.: Lymphocytes and Plasmacells. Ann. N. Y. Acad. Sci. 59 (1955), 671

62. TISCHENDORF, W.: In Handbuch der gesamten Hämatologie (siehe 21.). Bd. 1/I, 458

63. TÖPPNER, R.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Z. Exper. Med. 109 (1941), 369

64. UEHLINGER, E.: In Handbuch der gesamten Hämatologie (siehe 21.). Bd. 1/I, 34

65. WACHHOLDER, K., KUHNKE, E.: Das "normale" weiße Blutbild und seine Veränderung unter dem Einfluß langdauernden seelischen Druckes und akuter Aufregung. Klin. Wschr. 33 (1955), 571

66. YOFFEY, J. M., COURTICE, F. C.: Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue E. Arnold, London, 2. Aufl. 1956

Zur Splenektomie bei aplastischer Anämie:

67. ANDRÉ, R.: Indications de la splénectomie dans les pancytopénies et l'hypersplenisme. Hémostase 4 (1964), 157

68. HEILMEYER, L.: Splenektomie bei aplastischer Anämie. Münch. Med. Wschr. 104 (1962), 162

69. IGUCHI, K., NOMOTO, K.: On splenectomie in the treatment of aplastic anemia, with reference to 3 cases. J. Ther. (Tokyo) 45 (1963), 879

70. KUHN, W., OETTGEN,H., PRIBILLA, W.: Erythrokinetik splenomegaler Erkrankungen Fol. haemat. N. F. 9 (1964), 338

71. SANDUSKY, W. R., LEAVELL, B. S., BENJAMIN, B. J.: Splenectomie: Indications and Results in Hematologic Disorders. Ann. Surg. 159 (1964), 695

72. WEINREICH, J.: Indikationen zur Splenektomie bei Blutkrankheiten. Erg. d. Inn. Med. u. Kinderheilk. N. F. Bd 19 (1963) [illegible]

Herrn Professor Dr. med. F. Trautmann möchte ich für Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die vielen Anregungen, die er mir zu dieser Dissertationsarbeit gab, herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. R. Pannhorst und Frau Dr. med. M. Albrecht danke ich vielmals, daß sie mir die Krankengeschichten ihrer Patienten zur Bearbeitung überließen.

Für die Mitarbeit an Fall 21 (Elli L.) danke ich Herrn Dr. med. O. Mertens, Herrn Professor Dr. med. F. Trautmann und Herrn Professor Dr. med. W. Pribilla, der die Patientin zuletzt behandelte und mir seine Krankengeschichten zur Einsichtnahme überließ. Mein besonderer Dank gilt dabei Frau Dr. med. M. Albrecht, die freundlicherweise alle vorhandenen Sternalmarkpunktate dieses Falles zusammenfassend beurteilte.

L e b e n s l a u f

geboren am:	25. Juli 1937 in Stuttgart-Bad Cannstatt
Vater:	Georg v. Waechter (Pfarrer), gest. 1947
Mutter:	Lise-Melanie geb. Rauscher
Schulbildung:	4 Jahre Volksschule in Württemberg 5 Jahre Gymnasium in München 4 Jahre ev. Seminar in Maulbronn und Blaubeuren (Württ.)
Abitur:	28. Febr. 1957 in Blaubeuren
Studium (Medizin):	Ab Mai 1958 an der Universität München Physikum: 26. Okt. 1959 (München) Ab 2. klin. Semester (Mai 1960) an der Freien Universität Berlin Staatsexamen: 8. Febr. 1964

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Berlin-Spandau tätig.